



Mucosectomie et polypectomie endoscopique recto colique sous clopidogrel : résultats préliminaires de l'étude "MEDOC"

Delphine Ouvrier

► To cite this version:

Delphine Ouvrier. Mucosectomie et polypectomie endoscopique recto colique sous clopidogrel : résultats préliminaires de l'étude "MEDOC". Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01165289

HAL Id: dumas-01165289

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01165289>

Submitted on 18 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

**MUCOSECTOMIE ET POLYPECTOMIE
ENDOSCOPIQUE RECTO COLIQUE SOUS
CLOPIDOGREL :
Résultats préliminaires de l'étude « MEDOC »**

Présentée et soutenue publiquement à
LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE
Le 17 Octobre 2014

Par

Delphine OUVRIER
Née le 16 Juillet 1986 à Gonesse

Pour l'obtention du titre de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat)

Discipline : Hépatogastro-entérologie

Membres du jury:

Monsieur le Professeur Xavier HEBUTERNE
Monsieur le Professeur Emile FERRARI
Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER
Monsieur le Docteur Christian BOUSTIERE
Monsieur le Docteur Geoffroy VANBIERVLIET

Président du jury
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Directeur de thèse

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	2
I - INTRODUCTION	13
I.1 Epidémiologie et présentation des acteurs	13
I.1.a Cancer colorectal en France.....	13
I.1.b Antiagrégants plaquettaires (AAP).....	13
I.1.c Polypectomie et mucosectomie endoscopique colorectale	14
I.2 Antiagrégants plaquettaires et risque thrombotique.....	19
I.2.a Clopidogrel.....	19
I.2.b Acide acétylsalicylique (AAS).....	20
I.2.c Arrêt des antiagrégants plaquettaires et risque thrombotique	21
I.3 Gestion des antiagrégants plaquettaires en endoscopie digestive	23
I.3.a Recommandations actuelles	23
I.3.b Balance bénéfique/risque : rationnel de l'étude	24
II - METHODOLOGIE.....	26
II.1 Design et présentation de l'étude	26
II.2 Objectifs de l'étude	27
II.2.a Objectif principal.....	27
II.2.b Objectifs secondaires.....	27
II.3 Critères de jugement.....	28
II.3.a Critère principal de jugement.....	28
II.3.b Critères secondaires de jugement.....	29
II.4 Critères de sélection des malades.....	30
II.4.a Critères d'inclusion	30
II.4.b Critères de non inclusion.....	31
II.4.c Critères d'exclusion	31
II.5 Déroulement de l'étude/suivi des patients	32
II.5.a Flow chart (figure 5)	32
II.5.b Sélection et inclusion des patients.....	33
II.5.c Coloscopie et résection endoscopique	33
II.5.d Suivi post résection.....	35
II.6 Analyse statistique	37
III - RESULTATS	39
III.1 Population de l'étude	39
III.2 Caractéristiques endoscopiques	44
III.3 Hémorragie post polypectomie/mucosectomie.....	47
III.3.a Saignement retardé (objectif principal).....	47
III.3.b Objectifs secondaires	47
III.4 Autres complications.....	48
IV - DISCUSSION.....	49
V - CONCLUSION.....	57
VI - LISTE DES ABREVIATIONS.....	58
VII - ANNEXES.....	59
VIII - BIBLIOGRAPHIE.....	63
IX - RESUME	67
X - SERMENT D'HIPPOCRATE	68

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A monsieur le Professeur Xavier HEBUTERNE,
Vous me faites l'honneur aujourd'hui de présider mon jury de thèse et de juger mon travail.
Vous nous rappelez que la clinique est le cœur de la médecine. Votre humanité et votre disponibilité envers vos patients est exemplaire.
Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération.

A monsieur le Professeur Emile FERRARI,
C'est un honneur que vous ayez accepté de juger ce travail qui met, je l'espère, en avant la nécessité d'une étroite collaboration entre nos spécialités.

A monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER,
Ton savoir est immense, et j'ai aimé partager ces quelques visites USN-STC avec toi. Tu prouves que l'on peut être un grand professeur et un vrai boute-en-train.
Je suis honorée que tu sièges dans mon jury de thèse

A monsieur le Docteur Christian BOUSTIERE,
Votre présence à mon jury de thèse est un honneur pour moi et je vous en remercie. Vos commentaires seront précieux, tant pour ce travail que pour la suite de l'étude « MEDOC ».

A monsieur le Docteur Geoffroy VANBIERVLIET,
Merci de la confiance que tu m'as faite en acceptant de diriger ce travail, et de la patience dont tu as fait preuve. J'ai beaucoup appris à tes côtés, et ai particulièrement apprécié ta rigueur et ton honnêteté. Je promets de ne plus utiliser de truelle pour enlever les polypes.

A mes aînés,

Merci à vous qui m'avez servi d'exemple tout au long de ma formation.

A Rodolphe ANTY, ta passion de ce métier est contagieuse. Ton humanité et ta disponibilité sont exemplaires. Merci d'avoir partagé tout ça lors de mon semestre en hépato.

A Kamel ARAB, merci de la confiance que tu m'as accordée, notamment en endoscopie. Toujours agréable et prêt à rendre service. Je saurais m'en souvenir ;-)

A Jérôme FILIPPI, merci pour ta confiance, notamment en endoscopie. Ta rigueur est bien connue, tout comme ta sympathie.

A Philippe FOLLANA, merci de partager ton savoir en oncologie, et ces moments de rigolade autour d'un café à l'internat.

A Eric FRANCOIS, j'espère un jour être aussi « psycho-rigide » que vous en oncologie ! Votre culture médicale et générale n'a d'égale que la générosité avec laquelle vous la partagez. Merci pour votre confiance.

A Eve GELSI, merci pour ta franchise et ton soutien lors de mon passage au STC. Je suis sortie grandie de ce stage. Tu nous pousses à donner le meilleur, et tu en fais autant.

A Abakar MAHAMAT, merci de m'avoir fait partager ton amour de l'oncologie digestive. A bientôt j'espère.

Marie Lise MONTTOYA, la patience et la gentillesse incarnées. Tu es un modèle d'humanité.

A Marie Line PERITORE et André PHILIPPON, vous qui m'avez formée lors de mon séjour antibois. Marie Line, ta sensibilité et ta franchise m'ont touchée, j'ai beaucoup appris à tes côtés.

A Thierry PICHE, à notre future collaboration dans cette merveilleuse discipline qu'est l'oncologie digestive.

A Monsieur Albert TRAN, merci pour la rigueur et l'esprit de synthèse que vous nous inculquez.

A Daniel BIANCHI, merci pour ta confiance et tes conseils du mardi après midi ; à Pierre André BOUNIN, merci de ta patience en endoscopie, et surtout d'avoir un jour inventé un score endoscopique à mon nom ; à Gérard FRATINI, toujours à 200% le jeudi matin ; et à Franck SOUSSI qui égaye nos vendredis matins en salle 2.

A tous les médecins de radiothérapie, merci de votre patience à mon égard, et de votre gentillesse. Une pensée particulière pour Karen BENEZERY, Marie-Eve CHAND et Pascale les girls de la radiothérapie ! Merci d'avoir rendu mon stage si agréable et formateur.

A Jenny VIBERT, ma grande soeur du 4eB, je n'oublierai jamais ma première visite à tes côtés. Merci pour tout ce que tu m'as appris.

A Ludovic EVESQUE, un grand médecin pas que par sa stature. Ta passion pour l'oncologie digestive est contagieuse, et ton humour sans équivalent. Merci ! Au fait, tu honores ton pari quand tu veux ;-)

A un chef de piquenique en or, merci Jérôme DOYEN de ton aide immense pour mon mémoire. Passionné par ton métier, tu nous transmets ton enthousiasme, merci. L'effet abscopal vaincra !

Aux réanimateurs, et aux chirurgiens avec qui nous travaillons en étroite collaboration tous les jours.

A Barbara et Monique, qui ont su nous conseiller durant nos études, et nous reconforter avec quelques sucreries bien appréciées.

Aux équipes de soin de l'Archet et du CAL,

Vous m'avez accueillie au sein de vos unités tout au long de mon internat, je vous remercie de votre soutien, de jour comme de nuit. Vous m'avez vue débiter, trébucher, bref grandir.

Au 4eB, où j'ai fait mes premiers pas au sein d'une équipe soudée et dynamique.

Au 4eA, qui a tout d'une vraie famille.

Au STC, où l'on saute dans le grand bain ! Heureusement qu'une équipe formidable est là pour nous guider.

Au 3eC, où vous partagez tous mon coup de cœur pour l'oncologie. Une équipe pleine d'humanité et de compétences.

A l'endoscopie, une équipe accueillante et compétente. J'ai passé un semestre en pyjama exceptionnel avec vous.

A l'HDJ 2 et 3 du CAL, où j'ai rencontré des personnes formidables qui m'ont beaucoup appris.

Au service de radiothérapie, merci de votre indulgence lors de mes débuts. Je n'avais jamais vu un service où l'on se fait autant la bise. Ce fut un semestre très agréable.

A mes co-internes,

Merci d'avoir ponctué ces quatre années d'internat chacun(e) à votre façon. Quelles rencontres extraordinaires !

A Laurianne, toi qui a été mon interne, avant d'être ma co-interne. Tu n'es pas étrangère à mon orientation vers la gastroentérologie. J'admire ta passion pour la médecine. Quel modèle de réussite, tant sur le plan professionnel que familial !

A Sophie, ta douceur aliée à ta compétence sont exemplaires. Merci de nous avoir accueillies à Lyon et de nous avoir fait découvrir les bouchons.

A Lilian, toujours prêt à reprendre une garde pour dépanner.

A Cécile, malgré nos divergences culinaires et vestimentaires, tu es un exemple à mes yeux (je sens que tu ne manqueras pas de me le rappeler à l'avenir). Toujours là pour secourir les autres, tu l'as encore prouvé avec ton implication dans le recrutement des patients pour mon travail de thèse. Un grand MERCI.

A Daniela, ma première co-interne, merci de m'avoir prise sous ton aile à mes débuts. Ta gentillesse et ta sensibilité font ta force.

A Anne Claire, chat noir de compétition à l'accent chantant et au grand cœur, ta force de caractère est exemplaire. Le binôme de choc du 3eC est paré !

A Marie, qui vient de Nîmeeeees ! Merci d'avoir partagé cet internat du début à la fin, et bien plus...

A Ophélie et Léa, girls you rock !! Week-end ski remember...hein Ophé ;-)

A Clémence et Dorsa, belles, bosseuses et prometteuses. What else ?

A Grégoire et Thibault, les nouveaux venus dans cette grande famille un peu déjantée.

Aux non gastro, qui n'en sont pas moins formidables, Michèle, Linda, Clélia, Juliette, Audrey et j'en passe...

Merci à Romain pour tes explications patientes et toutes ces capsules de café. Une mention spéciale pour Sadal, ce bout de femme qui gagne à être connue, pleine de courage et de gaîté. Alexander, véritable parrain niçois (t'as pas un pote à l'Ordre?), qui se transforme en super saiyan (capillaire) si on l'embête, merci pour ton soutien dans cette dernière ligne droite et pour ton humour durant ces 2 semestres. Ce fut un plaisir !

A mes ami(e)s,

De toujours,

David, Benjamin, Kevin et Maryse, vous êtes chacun dans votre domaine un exemple de réussite. Enfin !! Je ne suis plus étudiante moi non plus !!

Aux carabins niçois,

Charlotte niçoise-parisienne à la voix qui porte, une fille comme on en fait plus, Sophie boute-en-train d'une sensibilité bouleversante, une belle rencontre, Alex (alias Tatiana-Chuck mais surtout la cuillère !!), Morgane, cordon bleu au grand cœur, Lionel un ours en peluche grandeur nature (je te dédies cette virgule avec toute mon amitié), Cyrichou le selfie-man surfeur (à quelle heure la marée haute ?), Fred un homme qui nous prouve qu'on peut être un vrai gentleman en 2014, Nathou une femme généreuse, belle et courageuse, Fériel un vrai soleil qui illumine nos vies, Irina belle slave, croque-mort à ses heures, Oliv et Marine les jeunes mariés qui nous rappellent ce qu'est l'amour.

Marie, niçoise d'adoption, belle plante sensible et authentique, tu trouves ta place ici aussi...

Aux anciennes niçoises devenues parisiennes, Laura et Mélanie, merci pour votre complicité toutes ces années. Que de bons souvenirs...

Merci à vous tous d'avoir rendu ces 10 années d'étude inoubliables : Crit, féria, ski, Montréal, Ciboure, soirées internat, Eurockéennes et j'en oublie...

A ma famille,

Je ne vous le dis pas souvent, mais je vous aime très fort.

A mes parents, Michèle, Georges, Mathieu et Evelyne, j'ai la chance de vous avoir tous les quatre à mes côtés. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue durant ces longues longues études, parsemées de stress, de joie, et encore de stress.

A Alex, mon petit frère pas si petit que ça. Tu vas trouver ta voie, j'en suis sûre.

A mes sisters Karen et Cécilia.

A mes grands parents, à Didier, Elisabeth et Andréas, merci d'être là aujourd'hui. Papy et Didier, vous qui m'avez, les premiers, transmis l'amour de la médecine. Mamie, toi qui assures ma réussite aux examens depuis de nombreuses années grâce à tes Delphiniums.

A ma marraine et Richard, à David, Serge et en mémoire de mes grands parents auvergnats.

A toute la tribu du 127 chemin du vallon des vaux, merci de m'avoir accueillie si naturellement. Votre sens de la famille est exceptionnel.

A Patrick, mon chirurgien au cœur d'or. Tu t'es auto désigné mon coach personnel de vie, et même si je te donne du fil à retordre, je n'en serais pas là aujourd'hui sans toi.
Je renouvelle mon abonnement coach !! Je t'aime.

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er novembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

DOYEN

M. BAQUÉ Patrick

ASSESEURS

M. ESNAULT Vincent
M. CARLES Michel
Mme BREUIL Véronique

CONSERVATEUR DE LA BIBLIOTHEQUE

Mme DE LEMOS

CHEF DES ADMINISTRATIFS

Mme CALLEA Isabelle

DOYENS HONORAIRES

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

PROFESSEURS HONORAIRES

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DAR COURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HAR TER Michel
M. INGLES AKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude

M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)
M. DAR COURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick (54.05)	Biologie du Développement et de la Reproduction
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme LEBRETON Élisabeth (50.04)	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BAQUE Patrick	Anatomie – Chirurgie Générale (42.01)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THOMAS	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Guilja	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)

M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention
(46.01)		
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
(54.04)		
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention
(46.01)		
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale

Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
M.	PRENTKI Marc	Biochimie et Biologie Moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	DARMON David	Médecine Générale
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne

M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie

M. CHEVALLIER Daniel Urologie

Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

I - INTRODUCTION

I.1 Epidémiologie et présentation des acteurs

I.1.a Cancer colorectal en France

Le cancer colorectal (CCR) est un problème de santé publique. Plus de 42 000 cas incidents de cancer colorectal ont été recensés en France métropolitaine en 2012, ce qui place cette pathologie au 3^e rang des cancers incidents chez l'homme en France, et au 2^e rang chez la femme. Avec près de 18 000 décès par cancer en France la même année, le cancer colorectal se situe au 2^e rang des décès par cancer, derrière le cancer du poumon et devant celui du sein (1).

Sur un plan physiopathologique, il existe un continuum entre les lésions recto-coliques adénomateuses (communément appelés « polypes ») et les tumeurs colorectales invasives. Cette transformation est le résultat d'une accumulation de mutations génétiques au fil des années. Ainsi, une lésion adénomateuse recto-colique peut évoluer, au bout de plusieurs années, vers une tumeur maligne (2). Il s'agit donc d'une cible à privilégier pour prévenir efficacement le cancer colo rectal.

I.1.b Antiagrégants plaquettaires (AAP)

Le nombre de patients sous AAP n'a cessé de croître au cours des 15 dernières années, du fait de la multiplication de leurs indications. En 2007 en France, 12,2% des sujets âgés de plus de 50 ans étaient traités par acide acétylsalicylique (AAS) à visée préventive cardiovasculaire (soit 2,4 millions de personnes). Cinq pourcents de ces patients étaient traités par bithérapie associant AAS et clopidogrel (3). L'émergence de nouvelles techniques médicales et chirurgicales (stents coronaires actifs, etc.) et les nouvelles modalités de prévention du risque thromboembolique primaire ou secondaire sont les principales raisons de cette évolution. Ainsi et pour exemple, parmi les patients diabétiques recensés en France entre 2000 et 2009, une hausse de 10% des malades traités par AAP en prévention primaire

ou secondaire a été observée (4). Les deux AAP les plus utilisés à l'heure actuelle sont l'AAS et le clopidogrel. Selon des données économiques récentes, le clopidogrel est classé au second rang mondial des thérapeutiques commercialisées, avec un chiffre d'affaire de 6,583 milliards d'euros (5).

Les antiagrégants plaquettaires sont indiqués en phase aiguë des pathologies thrombotiques vasculaires artérielles (d'origine cardiaques, cérébrales ou périphériques), mais également à vie, en prophylaxie secondaire, en présence de certains facteurs de risque. Les indications précises d'une antiagrégation plaquettaire en monothérapie (AAS ou clopidogrel en cas de contre indication à l'AAS) sont les suivantes :

- en prévention primaire en cas de risque cardiovasculaire élevé (risque cardiovasculaire fatal > 5% calculé selon la table SCORE) (*Annexe 1*)
- en prévention secondaire après un accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), accident ischémique transitoire (AIT), ainsi qu'en cas de maladie coronarienne stable et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique.

Les recommandations éditées par la société européenne de cardiologie préconisent, en cas de syndrome coronarien aigu (SCA), avec ou sans décalage du segment ST, et avec ou sans pose de stent, l'instauration d'une bithérapie avec AAS et un inhibiteur des récepteurs plaquettaires P2Y12 (dont fait partie le clopidogrel) durant 12 mois, suivie d'une monothérapie par AAS seul au long cours (remplacé par le clopidogrel en cas d'intolérance à l'AAS) (6,7). L'association d'AAS et de clopidogrel dans les suites d'un infarctus du myocarde (IDM) entraîne, en effet, une réduction significative du risque de récurrence ischémique coronarien, d'AVC, ainsi que de la mortalité (8,9).

1.1.c Polypectomie et mucosectomie endoscopique colorectale

La polypectomie et la mucosectomie sont des techniques endoscopiques essentielles de résection tissulaire, notamment recto-colique. Elles sont devenues, en complément de la coloscopie, la pierre angulaire du programme de prévention du CCR, et représentent un

véritable enjeu de santé publique. En 2008, l'enquête annuelle de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) a permis le recensement de 951 535 polypectomies recto coliques en France. La résection endoscopique des lésions pré néoplasiques au cours d'une coloscopie, dans une population ciblée, permet de diminuer le risque de survenue d'un cancer colorectal de plus de 70% d'après des données récentes (10), et par conséquent une réduction du risque de décès par CCR évaluée à 53% à plus de 10 ans (11).

La polypectomie à l'anse ou à la pince fut le moyen de résection utilisé dès les premiers temps de la coloscopie thérapeutique. La résection par mucosectomie, décrite depuis la fin des années 90, est plus couramment utilisée depuis une dizaine d'années. La procédure consiste à réaliser une injection sous muqueuse (de sérum physiologique ou d'adrénaline, éventuellement associé à un colorant) pour créer un espace de clivage entre la lésion et le plan musculaire, puis d'utiliser une anse diathermique pour réaliser la préhension de la lésion et la résection par électrocoagulation (le plus souvent avec un courant d'endo coupe) (12) (**Figure 1**). Les lésions de moins de 2 cm peuvent être réséquées ainsi en un seul fragment (monobloc). En cas de taille supérieure, la résection peut s'effectuer en plusieurs fragments de proche en proche (ou résection « piecemeal ») (13).

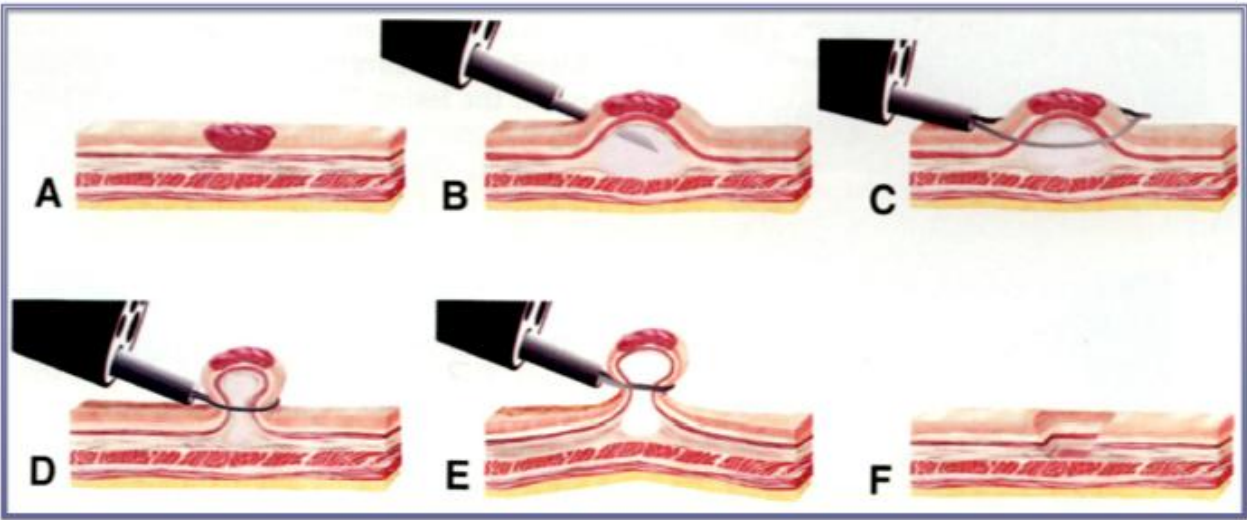
Pour être efficace (réduction du risque de récurrence), la résection doit être complète (marges de résection saines), et idéalement monobloc (non fragmentée), permettant une analyse histologique optimale de l'envahissement latéral et en profondeur de la lésion. Le choix de la technique de résection pour obtenir ces critères de qualité, dépend principalement de la taille et de la caractérisation endoscopique de la lésion adénomateuse. Quel que soit le type de polype, la taille est un facteur limitant à la réalisation d'une polypectomie à l'anse simple ou à la pince : ainsi le taux de résection incomplète après polypectomie augmente avec la taille, atteignant 17% en cas de lésion de plus de 10 mm (14). Cependant en cas de polype pédiculé, quel que soit sa taille, la technique par polypectomie reste à privilégier, éventuellement en association avec des techniques d'hémostase préventives (recommandations de la SFED publiées en 2008 (15)).

Deux classifications endoscopiques permettent au mieux de caractériser les lésions polypoïdes : la morphologie des lésions polypoïdes est définie par la classification de Paris (16) (**Figure 2**). Elle permet de guider le geste thérapeutique en évaluant le risque

d'envahissement carcinomateux en profondeur (<15% pour les types 0-I, 0-IIa et 0-IIb, versus >30% pour les lésions 0-IIc et 0-III), dont découle le risque d'envahissement ganglionnaire (15) (16). La classification de Kudo, basée sur l'aspect macroscopique des cryptes glandulaires des lésions polypoides, vient compléter celle de Paris, en apportant également des informations sur le risque d'envahissement carcinomateux (17) (**Figure 3**). Le stade V de la classification de Kudo est associé à une fréquence d'envahissement sous muqueux de 40%, contre indiquant toute résection endoscopique (15). La mucosectomie a, depuis peu, démontré sa supériorité sur la polypectomie grâce à une meilleure qualité histologique des pièces obtenues, et la sécurité apportée par le geste de surélévation de la muqueuse (diminution du risque de perforation) (18-20). En usage quotidien, l'utilisation de cette technique rentre progressivement dans les mœurs, comme en témoignent les dernières enquêtes de pratique coordonnées par la SFED : en 2008, 5% des polypes sont réséqués par mucosectomie, contre 13% en 2011 (21,22).

Ainsi en 2014, les polypes sessiles en relief (0-Is de Paris) peuvent être réséqués par polypectomie ou mucosectomie, selon le diamètre de leur base d'implantation et leur aspect cryptique macroscopique (classification de Kudo). La mucosectomie est recommandée pour ces lésions devant une base d'implantation ≥ 10 mm, en cas de suspicion d'envahissement sous muqueux, et si la polypectomie ne semble pas suffisante pour enlever tout le tissu adénomateux (résection R0). Les polypes de type II de la classification de Paris (plans) doivent être réséqués par mucosectomie. Enfin, concernant les lésions de type III (déprimées ou ulcérées), une résection par mucosectomie ne peut être proposée que pour des polypes mesurant moins de 10 mm. Le traitement de choix en cas de polype de type III de plus grande taille reste la résection chirurgicale.

Figure 1 : Description de la technique de mucosectomie.



Lepilliez V, FMC HGE Post'U (2013) 41-48

Figure 2 : Classification de Paris

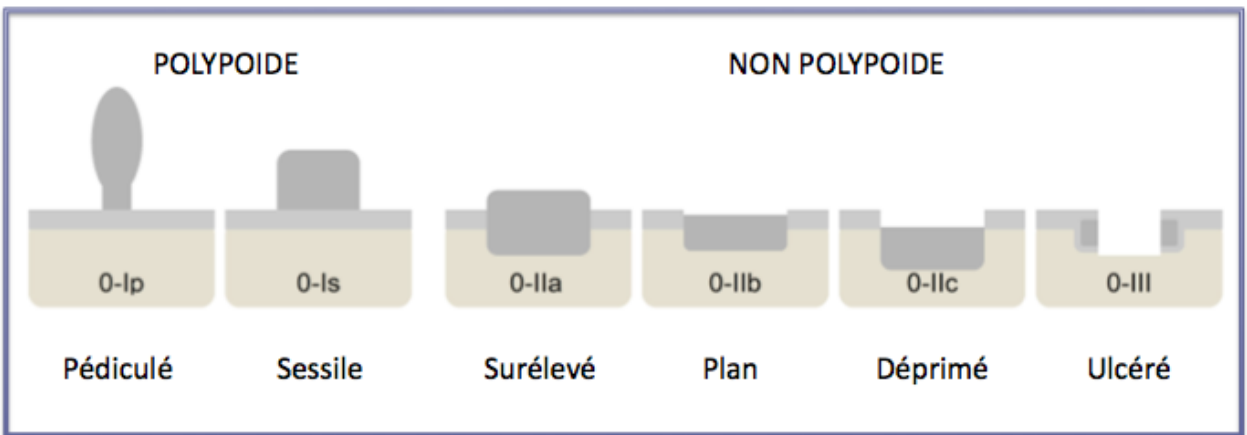
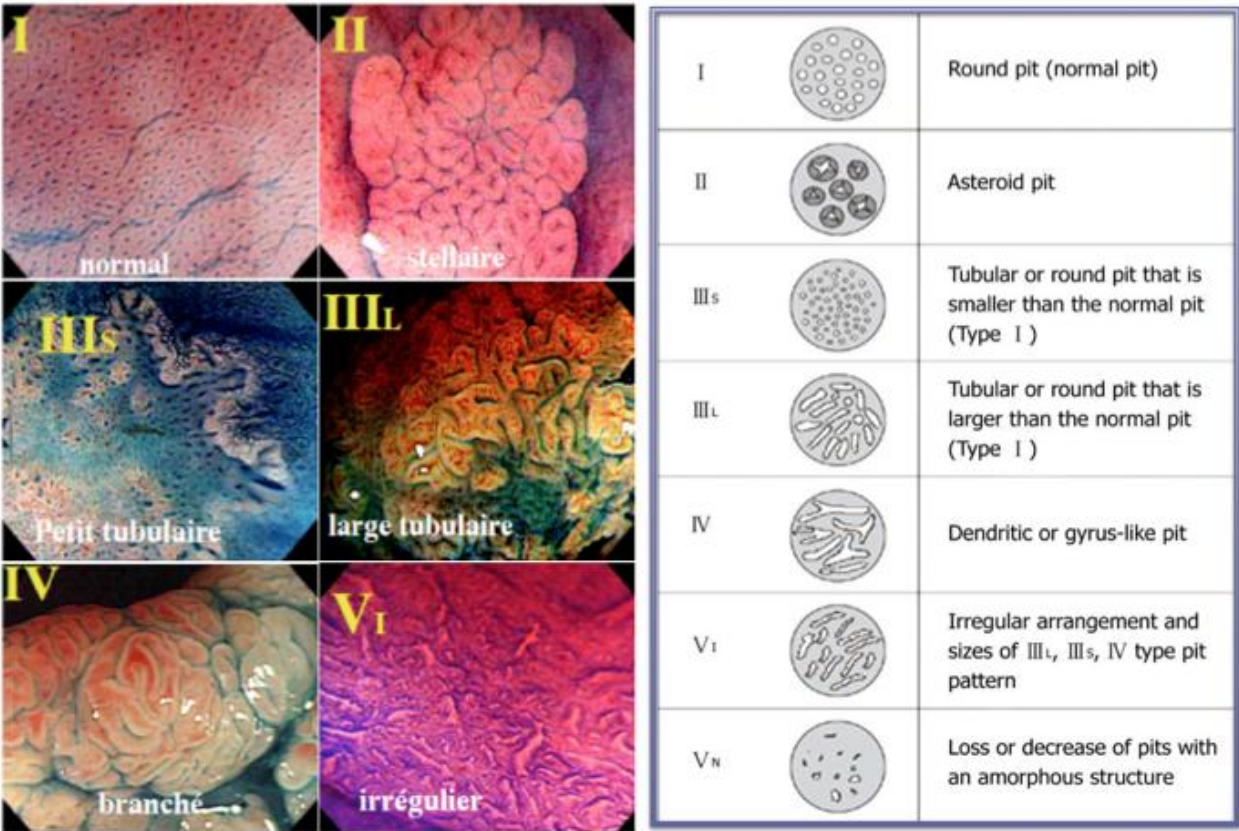


Figure 3 : Classification de Kudo



1.2 Antiagrégants plaquettaires et risque thrombotique

1.2.a Clopidogrel

Le clopidogrel fait partie de la famille des thiénopyridines. Il s'agit d'une prodrogue qui doit subir une transformation par l'iso enzyme hépatique CYP2C19 pour former son métabolite actif (métabolisé par le cytochrome P450) (**Annexe 2**). Son action antagoniste spécifique et irréversible des récepteurs plaquettaires de l'adénosine di-phosphate (ADP) de type P2Y12 empêche l'agrégation des plaquettes sanguines entre elles, et donc prolonge le temps de saignement. Son élimination est rénale et digestive. Sur le plan pharmacocinétique, on observe un pic d'action quelques heures seulement après la prise du médicament. Le plateau d'équilibre d'efficacité est atteint entre trois et sept jours après le début du traitement. A l'arrêt de celui ci, l'effet antiagrégant disparaît complètement en cinq à sept jours (23–25).

En 2001, une méta-analyse montre que les thiénopyridines en monothérapie (ticlodipine et clopidogrel) permettent de réduire le risque d'événement vasculaire, chez les patients porteurs d'une pathologie cardio-vasculaire, en comparaison au placebo et à l'AAS (26). Cette même étude prouve que l'association du clopidogrel à l'AAS en cas d'implantation d'un stent coronaire, réduisait le risque de décès et d'infarctus du myocarde, comparativement à l'AAS seul ou à l'AAS associé à un anticoagulant oral. L'étude randomisée internationale CAPRIE met également en évidence un avantage, modéré mais significatif, du clopidogrel par rapport à l'AAS en terme de réduction du risque cardiovasculaire secondaire global après survenue d'un événement cérébral, cardiaque ou artériel périphérique (réduction du risque relatif de 8,7%, $p=0,043$). La supériorité du clopidogrel comparé à l'AAS est surtout marquée chez les patients porteurs d'une pathologie artérielle périphérique, avec une réduction du risque relatif de 23,8% ($p=0,0028$) (27).

Malgré l'apparition de nouveaux AAP sur le marché (ticagrelor et prasugrel) (28,29), le clopidogrel reste largement prescrit, notamment chez les patients à haut risque hémorragique présentant un SCA.

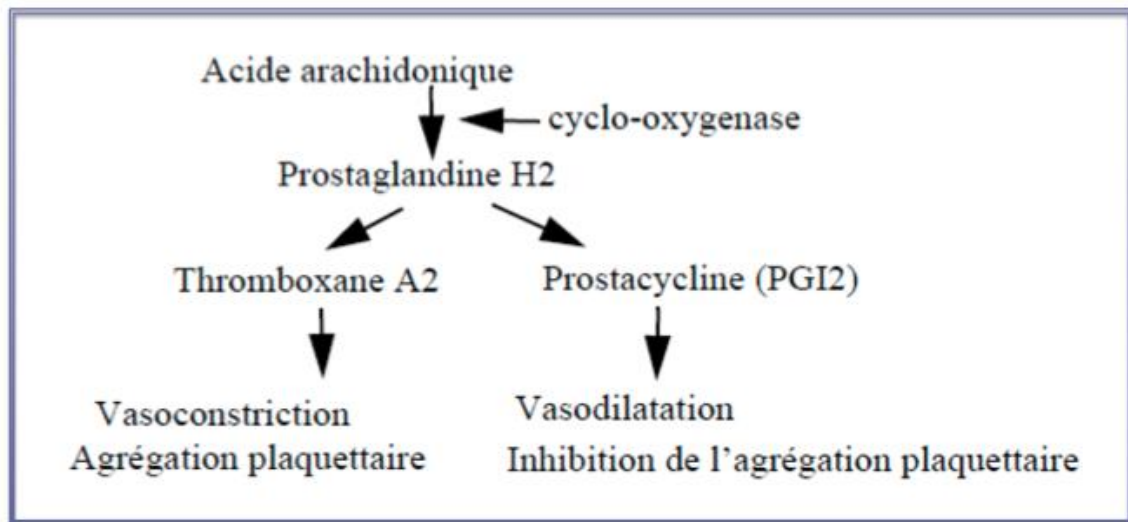
1.2.b Acide acétylsalicylique (AAS)

L'acide acétylsalicylique est une molécule plus ancienne que le clopidogrel, obtenue par l'acétylation de l'acide salicylique, lui même obtenu par décoctions à partir d'écorce de saule. Pour mémoire, l'écorce de saule était déjà utilisée dans l'antiquité, pour soulager les douleurs et la fièvre. Ce n'est qu'en 1967 que l'effet antiagrégant de l'AAS a été décrit (30).

L'AAS inhibe de façon prolongée le fonctionnement de la Cyclo-oxygénase 1 (COX1), qui est une enzyme ubiquitaire. Les plaquettes, contrairement aux cellules endothéliales, n'ont pas de noyau et donc ne peuvent pas synthétiser de COX1, ce qui explique l'effet irréversible de l'AAS sur ces dernières. A faible dose, l'AAS bloque donc de façon irréversible l'action de COX1 plaquettaire, mais pas au niveau des cellules endothéliales (dont le blocage nécessite de plus fortes doses d'AAS). L'AAS à faible dose est ainsi responsable d'un blocage complet de la production de thromboxane (protéine pro agrégante et vasoconstrictrice synthétisée au niveau plaquettaire), associée à une moindre inhibition de la prostacycline (protéine anti agrégante et vasodilatatrice produite par les cellules endothéliales) (**Figure 4**).

Depuis la fin des années 1980, le rôle de l'AAS est établi dans la prise en charge des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu. L'AAS diminue significativement chez ces patients le risque d'IDM, d'AVC, et de décès d'origine cardiovasculaire. L'AAS est administré en dose de charge entre 150 et 300 mg, puis au long cours à plus faible dose entre 75 et 100 mg par jour (31,32).

Figure 4 : Voie d'action de la Cyclo-oxygénase 1 (COX 1)



1.2.c Arrêt des antiagrégants plaquettaires et risque thrombotique

Dans le cadre du traitement endo vasculaire de l'ischémie artérielle, l'angioplastie est souvent accompagnée de la pose de prothèse ou « stent » en association avec le traitement par bi antiagrégants (33). Dans les suites de ce geste de revascularisation, le risque de thrombose intra-stent global est évalué entre 0,8 et 2%, entraînant une récurrence ischémique parfois sévère. En effet, en cas de thrombose du stent, le pronostic du patient est mauvais avec un taux de mortalité pouvant aller jusqu'à 40% (34). Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu depuis moins de 6 semaines, ou porteurs d'un stent nu depuis moins de 6 semaines, ou d'un stent actif depuis moins de 12 mois, ce risque thrombotique est majeur. De multiples facteurs de risque de thrombose sont mis en évidence à ce jour dans la littérature. Après la pose d'un stent coronarien nu depuis plus de 6 semaines, la présence chez le malade d'un diabète, d'un tabagisme actif, d'un antécédent d'IDM, d'une insuffisance cardiaque (fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%), l'atteinte par un cancer récent, ou encore une insuffisance rénale, induisent également un haut risque thrombotique (34). Dans toutes ces situations cliniques, la bi anti agrégation est aujourd'hui indiquée. L'arrêt de ces traitements antiagrégants (AAS et clopidogrel) fait également parti des facteurs prouvés de risque significatif de thrombose intra-stent (35). Ainsi, chez 5% des patients hospitalisés

pour syndrome coronarien aigu, la cause retrouvée est une interruption intempestive du traitement antiagrégant plaquettaire. Une étude française mono centrique a ainsi rapporté une série de 51 syndromes coronariens aigus dans les suites d'un arrêt inadapté de l'AAS notamment avant la réalisation d'une gastroscopie. Parmi ces 51 malades, 10 thromboses de stents nus ont été observées, en moyenne 15 ± 6 mois après leur implantation, et 10 ± 2 jours après l'arrêt des antiagrégants (36).

Le risque thrombotique est également élevé chez les malades atteints d'une pathologie artérielle neurologique et/ou périphérique. Chez les patients ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, la prise au long cours d'un antiagrégant plaquettaire en prévention secondaire entraîne une réduction de 15 à 25% du risque d'apparition d'un nouvel évènement cardiovasculaire grave (37).

Ces données soulignent le fait que le maintien d'une anti agrégation plaquettaire est indispensable en phase aiguë d'un épisode coronarien, mais aussi au long cours, en prévention des récives des pathologies cardiovasculaires.

Concernant le clopidogrel, un autre facteur de risque thrombotique est représenté par une variation notable de la sensibilité des patients au traitement. Cette variabilité est liée à un polymorphisme du cytochrome P2C19 (CYP2C19), qui est nécessaire à la transformation du clopidogrel en son métabolite actif. Ce polymorphisme a été décrit pour la première fois en 1979, mais ce n'est que récemment que son lien avec la variabilité d'efficacité du clopidogrel a pu être établi. La présence d'une allèle, et à fortiori de deux allèles mutées, est associée à une moindre efficacité du clopidogrel, et donc à un sur-risque de thrombose intra stent, d'IDM, d'AVC, et même à une surmortalité cardiovasculaire chez les patients porteurs d'un stent coronarien (34,38,39).

Plusieurs tests ont été mis au point dans le but d'identifier les patients pouvant présenter une sous efficacité des AAP et à fortiori du clopidogrel, avec des résultats divergents retrouvés dans la littérature (40). A l'heure actuelle, ces tests ne sont pas recommandés en pratique courante chez les patients sous AAP, et ne sont donc pas remboursés par la sécurité sociale (41).

1.3 Gestion des antiagrégants plaquettaires en endoscopie digestive

Parallèlement à l'évolution des techniques cardiovasculaires, les progrès de la chirurgie et des techniques diagnostiques permettent d'élargir les indications de gestes, souvent moins invasifs, et de les réaliser chez des patients plus fragiles. La conciliation de ces évolutions rend de plus en plus fréquente la rencontre antagoniste du risque thrombotique lié à l'arrêt d'un traitement par AAP, et du risque hémorragique lié à la réalisation d'un geste invasif sous AAP. La gestion endoscopique des malades sous AAP devient donc inéluctablement un problème décisionnel de tous les jours pour les praticiens.

1.3.a Recommandations actuelles

Le risque d'hémorragie sous AAP lors d'un examen endoscopique dépend du type de technique de résection. La polypectomie fait partie des techniques endoscopiques à risque intermédiaire de saignement, alors que la mucosectomie est considérée à haut risque hémorragique, d'après les recommandations de la SFED. En effet, la résection endoscopique par mucosectomie permet de réséquer des polypes de plus grande taille que la polypectomie ; or la taille des lésions réséquées est clairement identifiée dans la littérature comme un des principaux facteurs de risque de saignement (42).

Les dernières recommandations de l' « European Society of Gastrointestinal Endoscopy » (ESGE) concernant la gestion des antiagrégants plaquettaires lors des procédures endoscopiques autorisent sous AAS la polypectomie, et non la mucosectomie (43). Ces mêmes recommandations n'autorisent pas les polypectomies, ni les mucosectomies sous clopidogrel ou sous l'association AAS-clopidogrel, en l'absence de données pertinentes sur le sujet dans la littérature au moment de leurs élaborations.

1.3.b Balance bénéfique/risque : rationnel de l'étude

L'attitude actuelle fréquemment rencontrée en pratique courante, cautionnée par l'ESGE, est celle du remplacement du clopidogrel par l'AAS ou bien le maintien seul de l'AAS en cas de bi anti agrégation en cas de résection endoscopique recto colique. Cette attitude présente cependant plusieurs inconvénients : i/ le risque d'une baisse du niveau d'anti agrégation par défaut de compréhension ou retard dans le relais des médicaments par le malade ; ii/ l'augmentation non acceptable du risque thrombotique pour le groupe de malades à haut risque thrombotique (pour lesquels une bi anti agrégation est indispensable) ; iii/ un retard de prise en charge thérapeutique potentiel et une diminution de l'acceptabilité de l'examen indispensable au malade.

Dans ces conditions, et à ce jour, les patients présentant des insuffisances vasculaires et des facteurs de haut risque thrombotique ne peuvent stopper leur traitement AAP à base de clopidogrel sans prendre un risque de récurrence ischémique significatif. La prise en charge endoscopique et la résection des polypes recto coliques pour ces patients n'est donc pas possible sans prendre un potentiel et significatif risque hémorragique.

Sur un plan endoscopique et technique, des mesures préventives et curatives d'hémostase ont démontré leur efficacité dans la réduction des taux d'hémorragie immédiate et retardée après polypectomie ou mucosectomie. On peut ainsi citer l'utilisation des anses largables pour le traitement des polypes pédiculés, l'injection de sérum adrénaliné à la base des polypes sessiles ou encore la pose de clips hémostatiques sur le pied des polypes ou pour refermer le site de résection (44–46). Ainsi l'hémorragie per endoscopique, faisant suite à une résection, n'est plus à considérer comme une complication, mais plutôt comme un effet indésirable qui se traite usuellement lors de l'endoscopie, comme lors d'un geste chirurgical. Mais l'impact de ces mesures sur la survenue des hémorragies sévères ou retardées n'a pas été étudié après polypectomie et mucosectomie sous AAP. L'étude française multicentrique « OPERA », coordonnée par la SFED, évaluant le risque hémorragique immédiat et retardé des polypectomies et des mucosectomies sous AAS, est la première à confirmer récemment que ces techniques préventives sont bénéfiques et modifient la donne. Dans ce travail, le taux d'hémorragie sous AAS (notamment sévère et retardée) post mucosectomie n'est pas différent de celui observé après polypectomie ou bien

encore en l'absence d'AAS (47). Le concept de polypectomie/mucosectomie endoscopique sans arrêt de l'AAS paraît donc licite.

Aucune des études publiées à ce jour ne documente précisément le risque hémorragique post mucosectomie sous clopidogrel, notamment pour des lésions de taille importante; or nous l'avons vu précédemment, cette technique de résection endoscopique est de plus en plus répandue, et s'impose comme la technique de référence pour la résection des lésions planes notamment de taille et de surface importantes pour lesquelles le risque hémorragique est plus important.

Il nous apparaît donc important de compléter ces données par une étude prospective, à large effectif, nationale et multicentrique évaluant le risque hémorragique de la polypectomie et de la mucosectomie recto colique chez les malades sous clopidogrel ou l'association AAS et clopidogrel. Cette étude doit tenir compte de tous les types de polypes recto coliques à réséquer (forme, taille et localisation) et des mesures préventives hémostatiques endoscopiques utilisées dans la pratique quotidienne des endoscopistes en centre expert ou non expert.

II - METHODOLOGIE

II.1 Design et présentation de l'étude

Il s'agissait d'une étude de recherche biomédicale selon la définition du code de la santé publique n°2004-806 du 9 août 2004 (articles L.1121-1 à L.1126-7), interventionnelle, non comparative, prospective, ouverte, multicentrique nationale avec un seul groupe de malades sous AAP ou bi-AAP pris en charge lors d'une courte hospitalisation. L'aspect interventionnel est justifié par la réalisation d'une polypectomie/mucosectomie recto-colique sous clopidogrel ou sous l'association de clopidogrel et d'AAS, ce qui ne figure pas dans les recommandations internationales.

Dix huit centres d'endoscopie en milieu public, universitaire ou non, et privé, en France, ont participé à l'étude, impliquant 49 médecins investigateurs (**Annexe 3**). La durée programmée des inclusions de patient était de 36 mois. La durée individuelle de participation à l'étude était, elle, de 30 jours.

Le protocole de l'étude a été présenté et validé par le comité de protection des personnes Sud méditerranée V le 14/12/2012 sous le numéro 12.078, et par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 24/01/2013 sous la référence 121405A-21. La promotion de l'étude a été endossée par le centre universitaire (CHU) de Nice, avec la caution scientifique de la société française d'endoscopie digestive (SFED). Le financement de l'essai a été assuré par l'appel d'offre interne (AOI) du CHU de Nice de l'année 2012. Enfin, l'étude « MEDOC » est identifiée au sein de la base de données ClinicalTrials.gov sous la référence NCT01807169.

Chaque patient a reçu une information éclairée, spécifique à l'étude, puis signé un consentement écrit, avant d'être inclus au sein du protocole. Les données cliniques, endoscopiques et biologiques concernant chaque patient ont été renseignées sur un formulaire de recueil électronique (eCRF), sur le logiciel Open Clinica version 3.1.3 édition « Communauté », conçu par un data manager et hébergé sur un serveur du CHU de Nice, constituant une base de données centralisée. Cette base de données informatisée, nécessaire

à l'analyse statistique, a également été déclarée à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

II.2 Objectifs de l'étude

II.2.a Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'incidence de l'hémorragie retardée après polypectomie et/ou mucosectomie recto colique chez des malades sous clopidogrel ou sous l'association clopidogrel et AAS. Le choix de cet objectif principal est justifié par l'impact potentiel de l'hémorragie retardée post polypectomie ou mucosectomie recto colique. Cet évènement pouvait survenir jusqu'à 30 jours après le geste de résection endoscopique, et mettre en jeu le pronostic vital (retard au diagnostic), tout en posant des problématiques de prise en charge différée (ré admission du malade, survenue de l'évènement aux heures non ouvrables, mise en action des services d'urgence) et de coût (nouvelle hospitalisation ou prolongation, support transfusionnel, hémostase complémentaire).

II.2.b Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de notre essai étaient les suivants:

- définir l'incidence de l'hémorragie sévère après polypectomie et/ou mucosectomie recto-colique chez des malades sous clopidogrel ou sous l'association clopidogrel et AAS. Il s'agit en effet d'une donnée capitale, susceptible de grever le pronostic vital des patients.
- établir l'incidence de l'hémorragie immédiate après polypectomie et/ou mucosectomie recto-colique chez des malades sous clopidogrel ou sous l'association clopidogrel et AAS. L'hémorragie immédiate étant reconnue par plusieurs études, comme un facteur de risque de saignement retardé, connaître son incidence est primordial (48).
- évaluer l'efficacité du traitement endoscopique d'hémostase en cas de saignement induit (arrêt du saignement). En cas d'hémorragie secondaire à un geste de résection, plusieurs

techniques hémostatiques sont disponibles. L'efficacité de ces techniques n'est toutefois pas connue à l'heure actuelle chez les patients sous clopidogrel.

- déterminer le taux de récurrence hémorragique après traitement endoscopique hémostatique d'une première hémorragie. Ce critère entre dans la définition de l'hémorragie retardée, mais précise le risque de saignement secondaire, au décours d'une hémorragie immédiate jugulée par les techniques endoscopiques hémostatiques disponibles. Ce risque en effet pourrait être supérieur à celui des patients n'ayant pas présenté d'hémorragie immédiate, dans la littérature (48).
- mesurer la morbi/mortalité induite par l'hémorragie immédiate et retardée après polypectomie et/ou mucoséctomie recto-colique chez des malades sous clopidogrel ou sous l'association clopidogrel et AAS. La morbi/mortalité permet d'évaluer au mieux le rapport bénéfice/risque pour le patient (pronostic et de qualité de vie), mais aussi pour la société en terme de coût financier (hospitalisation prolongée, interventions répétées, transfusions).
- rechercher les facteurs prédictifs d'hémorragie digestive post polypectomie/mucoséctomie recto-colique sous clopidogrel ou sous l'association clopidogrel et AAS. L'identification de ces facteurs permettrait dans le futur de prévenir l'événement hémorragique en entourant les patients à risque des précautions supplémentaires nécessaires (prolongation d'hospitalisation).

II.3 Critères de jugement

II.3.a Critère principal de jugement

L'apparition d'une hémorragie digestive retardée après polypectomie et/ou mucoséctomie recto-colique chez des malades sous clopidogrel seul ou associé à l'AAS correspondait à un événement hémorragique survenu entre la fin de la procédure endoscopique avec polypectomie/mucoséctomie et jusqu'à un mois post résection. Nous savons que cet événement hémorragique s'explique le plus souvent par une chute d'escarre qui se forme au niveau du site de la résection endoscopique. L'hémorragie retardée se traduisait par une extériorisation sanguine digestive basse (méléna ou rectorragie) à au moins deux reprises ayant motivé un appel du malade, et/ou une prolongation de

l'hospitalisation ou une nouvelle hospitalisation, et/ou une reprise endoscopique jugée nécessaire par le gastroentérologue en charge du malade. Nous définissions l'hémorragie retardée ainsi, afin de ne pas inclure les patients ayant présenté une extériorisation sanguine minime, sans retentissement clinique significatif. Selon les données disponibles dans la littérature, le risque de saignement induit par la résection endoscopique est nul au delà de 30 jours après l'endoscopie initiale, et dans 70% des cas, le phénomène hémorragique se tarie spontanément (49).

II.3.b Critères secondaires de jugement

L'apparition d'une hémorragie sévère correspondait à une extériorisation hémorragique digestive basse survenue dans les suites de la procédure endoscopique (et jusqu'à un mois post résection), nécessitant une transfusion en culot globulaire sanguin, et/ou une déglobulisation avec une perte de plus de 6 points d'hématocrite et/ou des signes de défaillance hémodynamique (tension artérielle < 100 mm Hg et/ou pulsations cardiaques > 100 / minute), et/ou une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, et/ou une chirurgie d'hémostase, ou une reprise endoscopique, ou une hémostase radiologique (embolisation). Il s'agit des caractéristiques cliniques et biologiques retenues dans la littérature pour définir la gravité d'une hémorragie digestive basse toutes causes confondues (50). Contrairement aux saignements digestifs hauts, il n'existe pas de score pronostic de gravité validé.

L'apparition d'une hémorragie immédiate après polypectomie et/ou mucosectomie recto colique chez des malades sous clopidogrel seul ou associé à l'AAS correspondait à l'apparition, durant l'endoscopie, d'un saignement en jet artériel, ou d'un saignement veineux en nappe persistant malgré un lavage à l'eau (avec ou sans cathéter spray). Un délai d'observation minimum du site de polypectomie/mucosectomie d'une minute était donc recommandé avant la poursuite de la descente de la coloscopie.

En cas de saignement induit, *l'efficacité du traitement endoscopique d'hémostase* était définie par l'arrêt du saignement sans nécessité de traitement complémentaire (chirurgical ou radiologique).

La morbidité et la mortalité induites par une hémorragie immédiate ou retardée après polypectomie et/ou mucosectomie recto-colique chez des malades sous clopidogrel seul ou associé à l'AAS, étaient définies par la survenue d'un décès ou toute complication dans les suites du saignement et imputable à l'évènement hémorragique. Leur sévérité était déterminée selon la classification validée de PB.Cotton *et al.* (51) (**Annexe 4**).

Les facteurs étudiés comme potentiellement prédictifs d'hémorragie digestive post polypectomie/mucosectomie sous clopidogrel seul ou associé à l'AAS étaient : l'âge, le sexe, le nombre de polypes réséqués, le type histologique, la localisation des polypes sur le cadre colique, la taille des polypes, l'heure de réalisation de l'examen, la qualité de la préparation colique, les co-médications, la technique de résection (polypectomie versus mucosectomie), le volume de liquide injecté en sous muqueux, et en cas d'hémostase préventive, la technique utilisée. Ces caractéristiques cliniques ou endoscopiques ont régulièrement été étudiées dans la littérature afin de déterminer des facteurs de risque hémorragique post résection endoscopique. Certaines sont déjà considérées comme prédictives d'un sur risque d'hémorragie immédiate ou retardée au décours d'une polypectomie/mucosectomie recto-colique, en l'absence de traitement AAP (42) (52).

II.4 Critères de sélection des malades

II.4.a Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude devaient respecter l'ensemble des critères suivants :

- Etre âgés d'au moins 18 ans,
- Prendre une mono dose quotidienne de clopidogrel au long cours (depuis plus de trois mois) ou un traitement associant clopidogrel et AAS (avec une dose quotidienne d'AAS inférieure à 375 mg) depuis plus de trois mois, dans le cadre d'une prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire et présentant un risque thromboembolique majeur ou modéré,
- être affiliés à un régime de sécurité sociale,
- avoir signé un consentement éclairé.

II.4.b Critères de non inclusion

Les patients présentant les caractéristiques suivantes ne pouvaient pas être inclus dans l'étude :

- contre indication à la réalisation d'une endoscopie digestive basse
- prise de prasugrel et/ou de ticagrelor, prise d'anti vitamine K (AVK), ou d'héparine dans le cadre d'une prévention cardiovasculaire, prise d'autres anti coagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban)
- prise chronique d'anti inflammatoire non stéroïdien (au moins une prise hebdomadaire)
- nécessité d'une technique de résection endoscopique par dissection sous muqueuse
- maladie hémorragique, trouble de l'hémostase et de la coagulation (TP < 60%, TCA > 40 sec. et plaquettes < 100000/mm³), hémopathie maligne, hépatopathie chronique cirrhotique classée Child Pugh B ou C, insuffisance rénale aiguë ou chronique
- femme enceinte et population de malades vulnérables
- patient sous curatelle
- déficience mentale du sujet rendant la participation à l'essai impossible

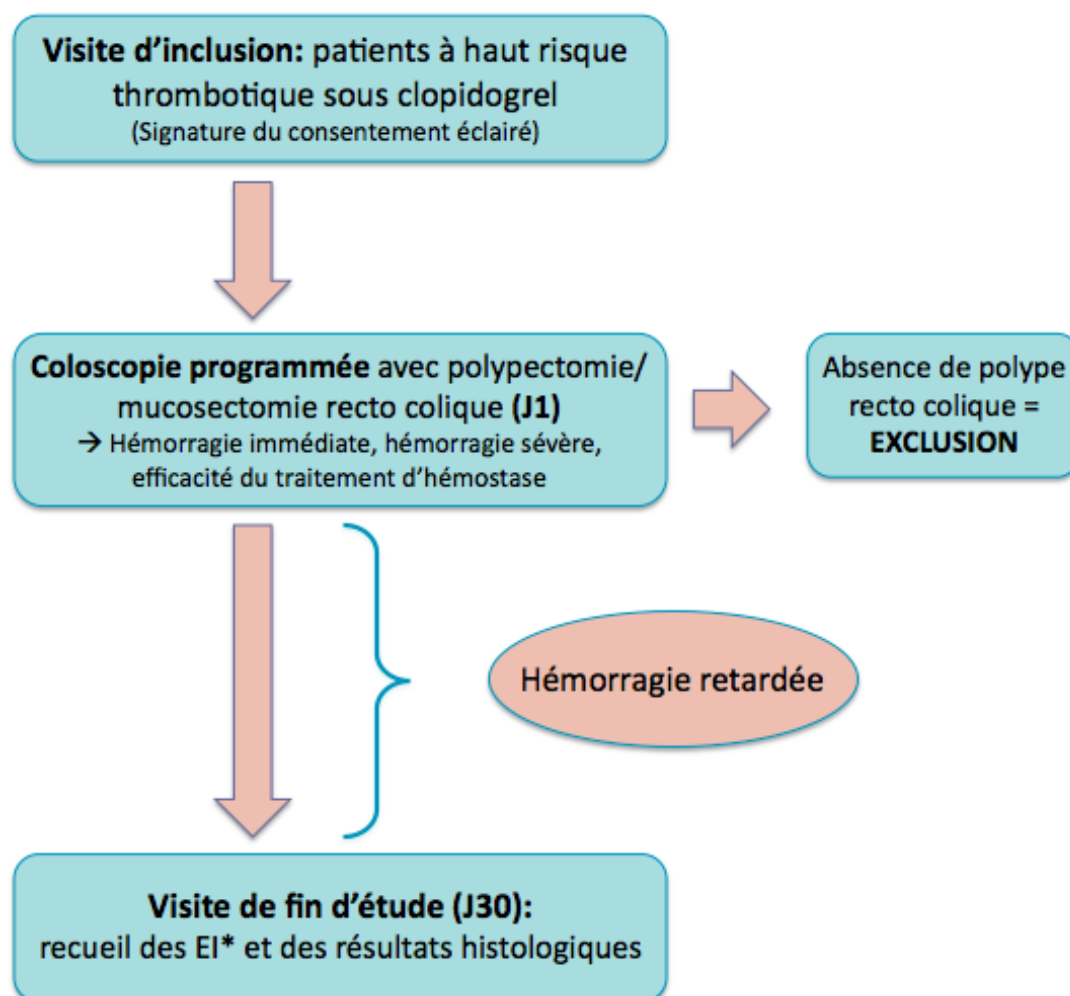
II.4.c Critères d'exclusion

En cas d'inclusion, les patients présentant un des critères ci dessous étaient secondairement exclus de l'étude :

- absence de polype recto colique réséqué au cours de la coloscopie,
- technique de mucosectomie ou de polypectomie différente de celle préalablement déterminée par le protocole,
- retrait volontaire du consentement éclairé par le patient,
- décision de l'investigateur ou du promoteur.

II.5 Déroulement de l'étude/suivi des patients

II.5.a Flow chart (figure 5)



* EI = événements indésirables

II.5.b Sélection et inclusion des patients

Lors d'une consultation ou d'une hospitalisation (programmée ou non), il était proposé aux patients remplissant l'ensemble des critères d'inclusion, et ne présentant aucun des critères de non inclusion ou d'exclusion, de participer au protocole. Une évaluation pré anesthésique, une biologie de l'hémostase et de la coagulation étaient effectuées comme il est fait en routine.

Une information claire et explicite était délivrée aux patients sur le déroulement de l'étude, ses buts, les résultats attendus, les risques encourus et le bénéfice escompté. Le consentement usuel pour la réalisation d'une coloscopie devait être signé. La signature d'un consentement éclairé spécifique à l'étude était également nécessaire. Un délai de réflexion pouvait être laissé au patient pour la signature du consentement. Après signature du consentement éclairé et enregistrement par l'investigateur du patient sur l'eCRF électronique (délivrance d'un numéro d'inclusion obligatoire dans le cadre d'une recherche clinique enregistrée auprès des autorités de santé), l'inclusion était effective, permettant la réalisation de l'examen endoscopique sans arrêt du clopidogrel.

Lorsqu'il n'était pas mis en évidence de polype lors de l'examen endoscopique, le patient était exclu de l'étude.

II.5.c Coloscopie et résection endoscopique

La préparation avant la coloscopie était usuelle et à la discrétion du médecin co investigateur. La coloscopie était réalisée lors d'une courte hospitalisation. La dernière prise du clopidogrel, et éventuellement de l'AAS associé, devait avoir eu lieu la veille de l'examen. La date de réalisation de l'examen était reportée sur l'eCRF.

Toute lésion polypoïde réséquée devait être décrite selon ses caractéristiques suivantes :

- localisation (distance de la marge anale, endoscope débouclé, et segment colique concerné),
- taille,
- nombre,

- type selon la classification de Paris et de Kudo (*figures 2 et 3*).

Lorsqu'un patient était adressé par un autre centre (ne participant pas à l'étude) suite à une première coloscopie avec polypectomie ou mucosectomie, un délai d'un mois était à respecter pour l'inclusion. En effet, il fallait attendre ce mois de suivi afin d'éliminer une hémorragie retardée imputable à la première endoscopie ou ses gestes associés.

En cas de polypectomie, les techniques recommandées ont été pré établies comme suit:

- En cas de polypectomie simple, tout type de pince à électrocoagulation (ou pince chaude), tout type d'anse diathermique était autorisé dans le cadre du marquage CE.
- La section de la lésion devait s'effectuer au bistouri avec les réglages modifiés en fonction de la surface de contact (< 1 cm = endo coupe hémostase 3, puissance 120 W, coagulation douce 60 W / > 1 cm = endo coupe hémostase 3, puissance 160 à 200 W, coagulation douce 60 W) selon les recommandations de la société européenne d'endoscopie digestive (53).
- L'utilisation des techniques de coloration (colorants vitaux), de la magnification et la coloration virtuelle (NBI, FICE), de la résection fragmentée, complète ou incomplète, du plasma argon ou de l'électrocoagulation complémentaires sur des résidus tumoraux éventuels étaient autorisées et n'excluaient pas le malade de l'étude. Ces informations devaient bien sur être rapportées dans l'eCRF.

En cas de mucosectomie, les techniques de résection ont également été pré établies (selon les recommandations de la SFED) comme suit :

- La surélévation de la muqueuse était effectuée à l'aide d'une aiguille à sclérose avec du sérum physiologique sans limite de volume. Tout type d'aiguille à sclérose était autorisé dans le cadre du marquage CE.
- Tout type d'anse pouvait être utilisé pour la résection sous réserve du marquage CE.
- La section de la lésion devait s'effectuer au bistouri avec les réglages modifiés en fonction de la surface de contact (< 1 cm = endo coupe hémostase 3, puissance 120 W, coagulation douce 60 W / > 1 cm = endo coupe hémostase 3, puissance 160 à 200 W, coagulation douce 60 W) (53).
- L'utilisation des techniques de coloration (colorants vitaux), de la magnification et la coloration virtuelle (NBI, FICE), de la résection fragmentée, complète ou incomplète, du plasma argon ou de l'électrocoagulation complémentaires sur des résidus tumoraux éventuels étaient autorisées et n'excluaient pas le malade de l'étude mais devaient être rapportées dans l' eCRF.

Avant et après résection de la lésion, toutes les techniques d'hémostase préventives pouvaient être utilisées sur le site de polypectomie/mucosectomie (injection adrénalinée, clips ou endoloop selon le type de résection). L'endoscopiste était tenu de respecter un délai d'observation d'une minute du site de polypectomie/mucosectomie avant de poursuivre l'examen.

En cas d'hémorragie induite, selon les critères définis plus haut, la réalisation ou non d'une hémostase et la conduite à tenir étaient laissées à la discrétion de l'opérateur. En cas de décision d'hémostase endoscopique, toutes les techniques d'hémostase recommandées et reconnues par la SFED étaient autorisées (injection adrénalinée, pose d'hémoclips, électrocoagulation ou fulguration par plasma argon). Leur usage restait à la discrétion de l'opérateur, et était effectuée selon ses habitudes du centre. Les techniques utilisées devaient toutefois être exhaustivement rapportées dans l'eCRF, ainsi que leur efficacité et le suivi évolutif.

II.5.d Suivi post résection

Le patient devait reprendre son traitement par clopidogrel, éventuellement associé à l'aspirine, dès le soir même de la procédure. Une prolongation d'hospitalisation était possible (selon les habitudes du centre co investigateur) afin d'observer les éventuelles complications post-résection. Nous savons en effet que la moitié des événements hémorragiques surviennent dans les 24 premières heures, et 75% dans les 72 premières heures, suivant la résection endoscopique (42).

Les coordonnées du service où a été réalisé le geste devaient être remises au malade en cas d'évènement post endoscopie comme il est habituel de le faire.

Chaque patient inclus était revu en consultation de suivi 30 jours après la procédure endoscopique, par le médecin ayant réalisé l'examen. Lors de cette consultation, le médecin recueillait les éventuels effets indésirables survenus durant le mois suivant la procédure, et informait le patient des résultats histologiques du ou des polypes réséqués.

L'apparition de complications et d'événements indésirables, liés ou non à la coloscopie et/ou au geste de résection, autres qu'un saignement, devait être signalée sur le eCRF (et par fax dans les 24 heures au centre coordonnateur en cas d'évènement indésirable grave). Leur prise en charge était réalisée par le centre co investigateur selon les habitudes locales.

L'apparition d'une hémorragie répondait à des critères définitionnels précis (cf. chapitre critères d'évaluation). La survenue d'une hémorragie retardée devait être documentée s'il y a lieu lors de la venue en consultation du patient pour ce motif ou lors de la consultation de suivi à un mois, par l'investigateur clinicien en charge du patient. Tous ces éléments étaient rapportés sur l'eCRF dans une section dédiée.

En cas de nécessité d'une reprise endoscopique, avec ou sans réalisation d'une hémostase endoscopique, celle-ci devait être décrite par l'endoscopiste. Si une hémostase endoscopique était nécessaire, le type de technique utilisée ou l'association de plusieurs techniques endoscopiques et leur efficacité devaient être rapportées. En cas de recours à une hémostase non endoscopique, celle-ci devait également être signalée (embolisation vasculaire radiologique, chirurgie, traitement médical). Le choix de ce recours était laissé libre au médecin en fonction des disponibilités et habitudes de traitement locales, en accord avec les recommandations de prise en charge des hémorragies digestives basses. En cas de récurrence hémorragique malgré l'hémostase endoscopique ou non endoscopique survenant durant le suivi, l'épisode devait également être signalé dans une section dédiée du eCRF.

Les morbidités associées, l'hospitalisation ou la prolongation d'hospitalisation, ainsi que la mortalité induite, survenues lors du suivi étaient rapportées sur l'eCRF. La nature histopathologique des lésions traitées et l'apparition éventuelle d'événements thromboemboliques cardiovasculaires étaient également colligées lors de la consultation de suivi prévue systématiquement un mois après la procédure endoscopique. Lors de cette consultation, un formulaire de fin d'étude était complété par l'investigateur. L'ensemble des complications survenues au cours du suivi y étaient répertoriées. Le suivi du patient reprenait ensuite son cours selon les recommandations en vigueur concernant sa pathologie.

II.6 Analyse statistique

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été déterminé, à partir de l'incidence attendue d'hémorragie retardée post-mucosectomie/polypectomie sous clopidogrel, telle qu'elle est décrite dans la littérature (54–57). Afin d'obtenir une précision satisfaisante du taux de saignement post-résection endoscopique, soit un intervalle de confiance à 95% inférieur à 3%, le nombre de patients à inclure a été estimé à 300.

La durée de la période d'inclusion a également été précisée lors de la mise en place du protocole, en se basant sur les données épidémiologiques suivantes : prévalence de malades sous traitement AAP (évaluée à 10% en moyenne (3)) et nombre de coloscopies avec résection de polypes par an et par centre (22). L'incidence calculée des coloscopies avec résection d'au moins une lésion polypoïde, chez un patient sous clopidogrel, a ainsi été évaluée à 30 cas par an dans chaque centre investigateur. A partir de ces données prévisionnelles, et en prenant en compte les éventuels refus de participation, les patients perdus de vue, et les relais par AAS chez les malades à faible risque thrombotique, le nombre de patients potentiellement incluables a été estimé entre 1 et 2 par mois et par centre. Pour obtenir le nombre de sujets nécessaires, la durée des inclusions a été initialement programmée sur 18 mois.

La description de la population de l'étude et des différents paramètres étudiés devait être effectuée avec des fréquences absolues et relatives (associées à leurs intervalles de confiance à 95%) pour les variables qualitatives. Les données quantitatives, quand à elles, étaient exprimées en moyennes (avec leurs écart-types) et/ou médianes (avec leurs interquartiles).

Une analyse de sensibilité a été programmée à priori, pour l'étude de l'incidence de l'hémorragie retardée (objectif principal), afin de tenir compte des patients perdus de vue au cours du mois de suivi. Dans cette analyse, nous avons considéré que ces malades ont tous présenté une hémorragie retardée au décours du geste endoscopique.

L'étude du taux de récurrence hémorragique après traitement endoscopique hémostatique (objectif secondaire), a été effectuée de façon globale dans un premier temps comprenant

toutes les récurrences hémorragiques, puis en distinguant les saignements retardés, immédiats et sévères.

L'analyse du lien entre les facteurs prédictifs de saignement identifiés au préalable dans notre protocole (cf. paragraphe « critères secondaires de jugement ») et la survenue d'une hémorragie immédiate ou retardée a été prévue à l'aide d'un modèle de régression logistique. Dans un premier temps, une analyse univariée a été prévue, sur chaque facteur de risque retenu. Ensuite, une analyse multivariée incluant uniquement les variables identifiées comme des facteurs de risque de saignement significatifs (seuil $\geq 5\%$) était programmée.

Les tests statistiques prévus par le protocole pour l'analyse des données catégorielles (taux d'hémorragie chez les patients de sexe masculin par exemple) étaient le test du χ^2 ou le test exact de Fisher selon les effectifs. Les variables quantitatives (comme la moyenne d'âge des malades ayant présenté un saignement retardé) étaient, elles, évaluées par un test de Mann Whitney en cas d'effectifs inférieurs à 30 patients, ou à l'aide d'un test de Student pour les effectifs plus importants.

Les différents tests statistiques étaient considérés comme significatifs au seuil de 5%.

L'ensemble des données étaient retranscrites sur un tableur Excel Microsoft 2008 version 12.3.1, puis exploitées à l'aide du logiciel SPSS 21.0 (IBM corporation).

III - RESULTATS

Les résultats rapportés ici correspondent aux données préliminaires de cette étude française prospective multicentrique, dont l'acronyme est « MEDOC », coordonnée par le CHU de Nice sous l'égide de la SFED. Cette étude débutée en mai 2013 est actuellement poursuivie au sein des 18 centres français investigateurs.

III.1 Population de l'étude

Trente patients, au cours de cette période d'inclusion préliminaire s'étendant entre mai 2013 et juillet 2014, ont été inclus et ont signé le consentement éclairé. Parmi ces malades, 8 ont été exclus : Six n'avaient pas de polype réséqué lors de la coloscopie programmée, un a refusé secondairement de participer à l'étude, et un dernier patient n'avait pas pris la préparation colique correctement (examen impossible à réaliser et non contributif).

Les 22 patients restant ont pu bénéficier d'une coloscopie programmée, au cours de laquelle un ou plusieurs polypes recto coliques étaient réséqués. Seules les données concernant ces 22 patients ont été analysées. La totalité des malades ayant eu une résection endoscopique a été revue lors de la consultation de contrôle 30 jours après le geste (aucun perdu de vue). Tous les patients concernés ont terminé l'étude conformément au protocole initial (*figure 6*).

L'ensemble des caractéristiques cliniques des 22 patients analysés ont été recensées dans les *tableaux 1 et 2*. Pour chaque patient dont les données ont été analysées, les résultats du bilan biologique effectué avant la coloscopie programmée figurent dans le *tableau 3*.

Figure 6 : *Diagramme de suivi des patients*

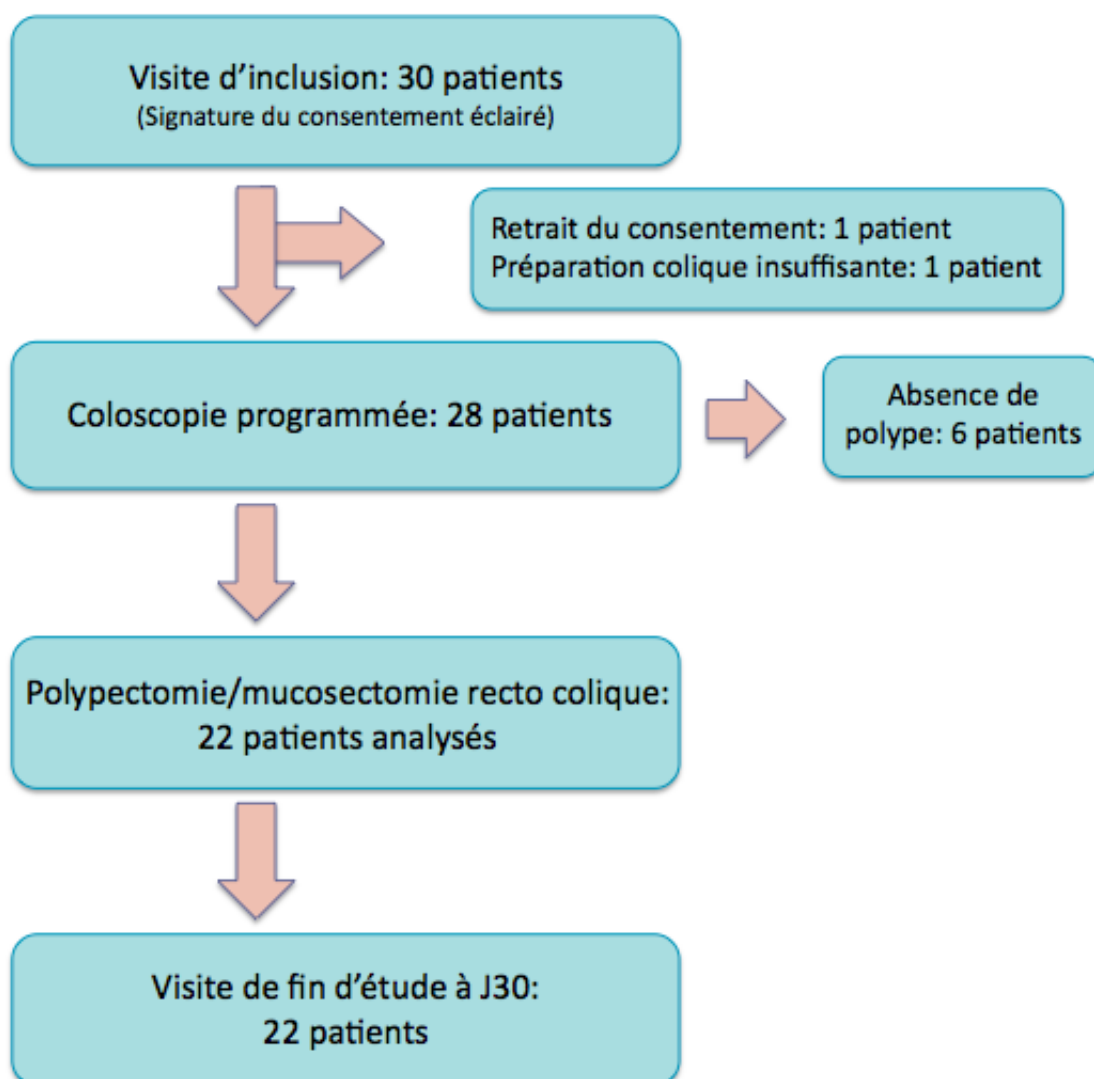


Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population analysée

Données cliniques	N = 22
Age médian, (valeurs extrêmes) années	64,5 (53-83)
Sexe, n (%)	
- Masculin	16 (72,7)
- Féminin	6 (27,3)
HTA, n (%)	14 (66,7)
Diabète, n (%)	9 (40,9)
BPCO, n (%)	7 (31,8)
Tabac, n (%)	
- actif	7 (31,8)
- sevré	7 (31,8)
- non fumeur	6 (27,3)
- NR	2 (9,1)
Antécédent d'hémorragie digestive basse, n (%)	5 (22,7)
Antécédent de cancer invasif, n (%)	3 (13,6)
Insuffisance cardiaque, n (%)	-
Insuffisance rénale, n (%)	
- légère (DFG \geq 60 ml/mn)	1 (4,5)
- modérée (30 < DFG \leq 59 ml/mn)	1 (4,5)
- NR	1 (4,5)
Antécédent de chirurgie colique, n (%)	4 (18,2)
Score ASA médian (valeurs extrêmes)	2 (2-3)

HTA = hypertension artérielle ; BPCO = broncho-pneumopathie chronique obstructive
DFG = débit de filtration glomérulaire; ASA = « American Society of Anesthesiologists »
NR = non renseigné

Tableau 2 : Antécédents cardiovasculaires justifiant la prise de clopidogrel

Antécédents	N = 21*
Maladie coronarienne, n (%)	14 (66,7)
- Stent actif depuis plus de 12 mois	3 (14,3)
- Stent actif depuis moins de 12 mois	2 (9,5)
- Stent nu depuis plus de 6 semaines	2 (9,5)
- Syndrome coronarien aigu depuis plus de 6 semaines	1 (4,8)
- Antécédent d'angioplastie	1 (4,8)
- Antécédent de revascularisation chirurgicale	1 (4,8)
- Simple traitement médical	3 (14,3)
- NR	1 (4,8)
Maladie thromboembolique cérébrale, n (%)	3 (14,3)
Athérosclérose périphérique symptomatique, n (%)	8 (38,1)
Maladie arythmique cardiaque, n (%)	2 (9,5)

*Un patient avec données manquantes

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques de la population analysée à l'inclusion

Données biologiques	N = 22, médiane – (valeurs extrêmes)
Taux d'hémoglobine (g/dL)	14,1 (7,9-17,6)
Taux d'hématocrite (%)	40 (24-48)
Taux de créatinine (μmol/L)	80 (54-121)
Taux de clairance de la créatinine (mL/mn)	83 (48-131)
Taux TP (%)	97 (76-106)
Taux TCA (s)	32 (27-36)
Taux de plaquettes (mmol/L)	262 500 (89 000-374 000)

TP = taux de prothrombine ; TCA = temps de céphaline activée

Les 22 patients étaient tous sous clopidogrel à la dose de 75 mg par jour. Huit malades prenaient un traitement concomitant par AAS ; quatre à la dose de 75mg par jour, trois étaient sous AAS à 160 mg par jour, et la dose n'était pas connue pour le dernier patient. L'ancienneté du traitement par clopidogrel et par AAS est représentée dans le **tableau 4**. Les autres traitements concomitants pris par les patients apparaissaient dans le **tableau 5**. Quatre malades avaient eu une résection chirurgicale colique avant l'inclusion dans l'étude: il s'agissait d'une résection du colon droit dans 2 cas, d'une stomie colique sans résection associée dans un cas, et enfin, un patient avait eu une intervention colique sans précision du site de résection. Cinq patients présentaient plusieurs antécédents cardiovasculaires concomitants justifiant la prise d'un traitement par clopidogrel au long cours.

Tableau 4 : Ancienneté des traitements par AAP

Traitement	N = 22
Clopidogrel, n (%)	
- 3 à 12 mois	2 (9,1)
- 1 à 2 ans	5 (22,7)
- 2 à 5 ans	9 (40,9)
- 5 à 10 ans	4 (18,2)
- 10 à 20 ans	2 (9,1)
Acide acétylsalicylique, n (%)	
- <i>absence</i>	14 (63,7)
- moins de 3 mois	1 (4,5)
- 3 à 12 mois	3 (13,7)
- 1 à 2 ans	1 (4,5)
- 2 à 5 ans	1 (4,5)
- 5 à 10 ans	2 (9,1)

Tableau 5 : Autres traitements concomitants

Traitements	N = 22
Inhibiteur pompe à protons (IPP), n (%)	8 (36,4)
Anti-hypertenseur, n (%)	9 (40,9)
Corticothérapie, n (%)	1 (4,5)
Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), n (%)	1 (4,5)
Antidiabétique oral, n (%)	6 (27,3)
Inhibiteur de la recapture de sérotonine, n (%)	2 (9,1)
Statine, n (%)	9 (40,9)

III.2 Caractéristiques endoscopiques

Quarante trois polypes ont été réséqués chez les 22 patients ayant réalisé une coloscopie programmée dans le cadre de l'étude préliminaire, soit en moyenne 1,87 polype par malade.

La durée moyenne des coloscopies était de 30 minutes (avec des valeurs extrêmes variant de 20 à 103 minutes). La préparation colique était globalement bonne, avec un score de Boston médian à 7 (pouvant aller de 3 à 9).

Les données endoscopiques caractérisant les polypes, le geste de résection, et l'analyse histologique ont été renseignées dans les **tableaux 6 et 7**.

Tableau 6 : Caractéristiques et modalités des résections endoscopiques

Données	N = 43
Type de résection, n (%)	
- mucosectomie	35 (81,4)
- polypectomie à l'anse	6 (13,9)
- polypectomie par pince chaude	2 (4,7)
Nombre de fragments, n (%)	
- un seul (monobloc)	36 (87,8)
- plusieurs (piecemeal)	5 (12,2)
Quantité médiane de sérum injecté en cas de mucosectomie, mL (valeurs extrêmes)	3 (1-20)
Utilisation d'une coloration vitale, n (%)	29 (67,4)
Vaisseau(x) visible(s), n (%)	12 (27,9)

Tableau 7 : Caractéristiques endoscopiques et histologiques des polypes réséqués

Données	N = 43
Nombre de polypes réséqués/patient	
- médiane (valeurs extrêmes)	1 (1-5)
- moyenne (écart type)	1,87 (\pm 1,32)
Taille, mm (valeurs extrêmes)	
- médiane (valeurs extrêmes)	5 (2-20)
- moyenne (écart type)	6,79 (\pm 4,19)
Localisation sur le cadre colique, n (%)	
- caecum	3 (7)
- colon droit	8 (18,6)
- angle droit	3 (7)
- colon transverse	11 (25,6)
- angle gauche	2 (4,7)
- colon gauche	4 (9,3)
- colon sigmoïde	9 (20,9)
- rectum	3 (7)
Classification de Paris, n (%)	
- 0-Ip	3 (7)
- 0-Is	15 (34,9)
- 0-IIa	23 (53,4)
- Non classés	2 (4,7)
Classification de Kudo, n (%)	
- II	10 (23,3)
- IIIL	6 (14)
- IIIS	13 (30,2)
- IV	-
- V	1 (2,3)
- Non classés	13 (30,2)
Type histologique, n (%)	
- Hyperplasique	6 (14)
- Adénomateux	
- Non dysplasique	1 (2,3)
- Dysplasie de bas grade	33 (76,7)
- Dysplasie de haut grade	-
- Muqueuse saine	1 (2,3)
- NR*	2 (4,7)

*NR = non renseigné

Le geste de résection endoscopique était précédé de l'utilisation d'une technique hémostatique préventive pour 28 (soit 65,1%) des polypes. Parmi ces 28 résections, la technique préventive utilisée était une injection de sérum adrénaliné (n=26), et l'utilisation d'une anse largable (n=2).

Une technique prophylactique d'hémostase était mise en œuvre au décours du geste de résection endoscopique pour 16 polypes, tous réséqués par mucosectomie. Parmi ces lésions réséquées, douze présentaient un ou plusieurs vaisseaux visibles en regard du site de mucosectomie. L'endoscopiste a alors utilisé une technique mécanique (clip) afin d'occlure le site de résection (n=7) ou bien une électrocoagulation en cas de vaisseaux visibles (n=10). Dans un cas, ces deux techniques ont été utilisées conjointement, sur le même site de résection.

III.3 Hémorragie post polypectomie/mucosectomie

III.3.a Saignement retardé (objectif principal)

Aucun cas d'hémorragie retardée n'a été rapporté chez les 22 patients inclus, quelle que soit la technique de résection endoscopique utilisée. Etant donné l'absence de malades perdus de vue au cours du suivi, l'incidence calculée de l'hémorragie retardée post mucosectomie ou polypectomie recto-colique endoscopique chez les patients sous clopidogrel était nulle.

III.3.b Objectifs secondaires

Au cours des différentes procédures endoscopiques, il n'a pas été rapporté de saignement immédiat. De ce fait, aucune hémorragie sévère n'a été renseignée. Les techniques endoscopiques d'hémostase n'ont donc pas été mises en œuvre, et par conséquent n'ont pas pu être évaluées, suite à un saignement induit par le geste de résection.

L'incidence nulle de l'hémorragie post polypectomie/mucosectomie, qu'elle soit immédiate ou retardée, ne nous permettait pas d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs de saignement post résection endoscopique sous clopidogrel seul ou associé à l'AAS.

Enfin, la morbi-mortalité de la résection endoscopique d'une lésion polypoïde recto-colique par polypectomie ou mucosectomie chez les patients sous clopidogrel seul ou associé à l'AAS était ici nulle.

III.4 Autres complications

Trois malades ont présenté un effet indésirable au cours du suivi post résection endoscopique : un cas de douleurs abdominales, un cas de constipation opiniâtre, et un cas de saignement hémorroïdaire de faible abondance. Les deux premières complications ne comportaient aucun critère de gravité, et ont été prises en charge par un traitement symptomatique seul. La gravité du saignement hémorroïdaire était considérée comme légère, et n'a nécessité aucune intervention thérapeutique. Aucune des complications ci dessus n'a été déclarée comme imputable au geste endoscopique. Il n'a été rapporté aucun événement cardiovasculaire, au cours de cette étude préliminaire.

IV - DISCUSSION

L'objectif de cette étude, était de montrer qu'il est possible de maintenir le traitement antiagrégant par clopidogrel (seul ou associé à l'AAS) chez les patients à haut risque thrombotique au cours des gestes de résection endoscopique de lésions polypoïdes recto-coliques. Les résultats intermédiaires tendent en faveur de la faisabilité de ces procédures au cours d'une coloscopie programmée. Aucun évènement hémorragique, immédiat ou retardé, n'a en effet été relevé au décours du geste endoscopique parmi les malades inclus à ce jour.

Les recommandations européennes actuelles préconisent d'effectuer un relai par AAS pour les malades sous clopidogrel, en vue de toute résection endoscopique (polypectomie ou mucosectomie) (43). Y a-t-il un intérêt clinique à modifier ces pratiques ?

La réponse à cette question implique de précisément déterminer de quel côté penche la balance bénéfice/risque entre le risque hémorragique encouru (qui est nul dans notre étude mais décrit dans la littérature), lors du maintien du clopidogrel, et le risque thrombotique attendu chez ces patients. Dans la littérature publiée à ce jour et au-delà des résultats préliminaires présentés ici, le risque maximal de saignement immédiat post-polypectomie recto-colique sous clopidogrel a été mesuré jusqu'à 7,3% (55). Ces hémorragies immédiates ont été jugulées dans la majorité des cas par l'utilisation des techniques endoscopiques d'hémostase. Le risque maximum de saignement retardé, lui, était de 14,6% dans l'étude de Feagins *et al* (55), mais sans aucun malade n'ayant vu son pronostic vital mis en jeu. Les travaux qui ont évalué le risque thrombotique encouru par les patients interrompant leur traitement par clopidogrel (malgré la poursuite de l'AAS), rapportaient un risque de thrombose intra-stent chez 16,7% des malades après un arrêt de moins de 14 jours. Ce risque augmentait à plus de 60% en tenant compte des patients ayant discontinué leur traitement par clopidogrel depuis moins de 3 mois (35). La mortalité estimée au décours d'une thrombose intra-stent coronarien a été estimée entre 25 et 40% (34). Chez les malades porteurs d'une pathologie neuro-vasculaire ou artérielle périphérique, la prise d'un traitement AAP au long cours réduisait le risque de récurrence cardiovasculaire de 20% (37). Une interruption de ce traitement était également identifiée comme un facteur de risque de récurrence cardiovasculaire (58).

Eviter la réalisation d'un relai par AAS chez les patients à haut risque thrombotique traités par clopidogrel au long cours permet de minimiser les manipulations médicamenteuses et ainsi les risques d'erreur d'observance pour des patients sous traitement au long cours. Ainsi dans la présente étude, la majorité des patients (90%) étaient sous clopidogrel depuis plus d'un an. Le relai par AAS expose également les malades à un risque de sous dosage, majorant un risque thrombotique existant. Deux tiers de la population incluse était sous clopidogrel en monothérapie et parmi le tiers de malade sous bi anti agrégation plaquettaire, la moitié était traitée par AAS depuis plus d'un an également. C'est grâce à une communication en amont, avec les différents spécialistes intervenant dans la prise en charge de ces patients fragiles (anesthésistes, cardiologues, neurologues, médecins traitants), qu'il serait envisageable de maintenir le traitement par clopidogrel en vue d'une coloscopie programmée.

Deux études récentes rétrospectives, cas-témoins, se sont penchées sur l'impact du clopidogrel lors de polypectomies recto coliques. Ces études étudiaient le saignement immédiat (lors du geste endoscopique) et retardé (jusqu'à un mois après la polypectomie). Les résultats de ces travaux apparaissent divergents. La première étude, rassurante, montrait que la prise de clopidogrel, seul ou en association avec l'AAS, chez plus de 100 malades, n'était pas significativement associée à un sur risque d'hémorragie post polypectomie comparé au groupe témoin (n= 1849) ne prenant pas d'AAP (54). La seconde, plus contrastée, mettait en évidence un taux de saignement retardé post polypectomie, supérieur chez les patients sous clopidogrel (3,5% vs 1%, p= 0,02) en analyse univariée (56). Ces pourcentages d'hémorragie restaient toutefois assez faibles, et aucune hémorragie n'a engagé le pronostic vital des patients. Dans cette même étude, en analyse multivariée, le clopidogrel seul n'avait pas été retrouvé significativement associé au sur risque hémorragique, contrairement à la bi anti agrégation clopidogrel-AAS, et au nombre de polypes réséqués (56). Dans notre série, huit patients sous bi-antiagrégation ont bénéficié de 13 résections de polypes (12 par mucosectomie et un seul par polypectomie) dont deux mesuraient plus de 10 mm. Aucun saignement post-résection n'a été recensé dans ce sous groupe de malades. Une récente méta-analyse de Gandhi *et al.*, a rapporté des résultats concordants avec un taux d'hémorragie retardée significativement supérieur chez les patients sous clopidogrel (2,65% vs 1,6%, p=0,00001) (57). Le point commun de la plupart des travaux inclus dans cette méta analyse, était leur caractère rétrospectif, impliquant des

procédures à type de polypectomie, de petite taille (< 10 mm pour 90% des cas), sans tenir compte des mesures préventives endoscopiques, avec donc un faible niveau de preuve.

Les seules données prospectives ont été rapportées tout récemment par Feagins *et al*, dont les résultats sont en faveur d'un sur risque d'hémorragie retardée sous clopidogrel (et à fortiori sous bi antiagrégation plaquettaire), mais demeurant inférieur au risque thrombotique lié à l'interruption d'un traitement antiagrégant (55). Ce risque hémorragique (2,4%) reste également inférieur au risque de décès suite à une thrombose intra-stent qui s'élevait à 45% dans l'étude d'Iakovou *et al*. (59), chez les patients à haut risque thrombotique.

Les recommandations de bonne pratique n'admettant pas pour l'instant la polypectomie sous clopidogrel, notre étude trouve ainsi toute sa place dans la littérature scientifique actuelle. Son caractère prospectif et multicentrique en fait ses principaux points forts. Le caractère multicentrique permet à la fois de faciliter l'inclusion du nombre de patients nécessaires prévus dans l'étude, et surtout d'obtenir le reflet de la pratique quotidienne au sein d'une population d'opérateurs endoscopistes représentative. De plus, aucune étude dans la littérature n'avait jusque là étudié le risque hémorragique immédiat ou retardé au décours d'une mucosectomie recto colique, de toute taille, dans une population de malades sous clopidogrel, et à fortiori sous bi anti agrégation.

Plusieurs éléments, au-delà du faible effectif de la population d'étude, peuvent expliquer l'absence d'hémorragie induite, qu'elle soit immédiate ou retardée dans le présent travail. Tout d'abord la taille des polypes (supérieure ou égale à un cm) est reconnue comme un facteur de risque de saignement post résection endoscopique dans la population générale. Ces données sont également rapportées en cas de prise de clopidogrel : Faegins *et al*. en 2013 observaient un taux de saignement retardé significativement plus important en cas de résection de polype de taille ≥ 10 mm (11,8% versus 0,5%, $p = 0,002$) (55). Cependant dans notre étude, 18,6% des polypes réséqués mesuraient au moins 10 mm de grand axe, ce qui n'est pas différent de la proportion de patients inclus avec une volumineuse lésion dans la littérature actuelle (15,5% pour Feagins *et al* (55), et 12% dans l'étude rétrospective de Singh *et al* (56)). De plus ces lésions volumineuses ont été réséquées dans 75% des cas par mucosectomie. Une autre raison serait l'utilisation fréquente de techniques hémostatiques

préventives par les médecins endoscopistes (quasiment 2/3 des cas), ce qui n'a été le cas que pour moins de 20% des malades dans le travail de Feagins *et al* (55). Mais l'absence de groupe témoin (ne bénéficiant pas de technique préventive) ne permet pas de l'affirmer. La constitution de ce groupe de malade ne serait toutefois pas éthiquement permise pour plusieurs raisons :

1/ plusieurs travaux ont confirmé l'intérêt et l'importance de ces techniques chez des patients bénéficiant d'EMR ou de polypectomie sans AAP grâce à des études parfois randomisées avec un niveau de preuve élevé (44,60). La fermeture préventive du site de résection à l'aide de clips est apparue dans une étude cas-témoin récente (61), efficace dans la prévention de l'hémorragie retardée dans la population générale bénéficiant de large résection endoscopique colique. Cette attitude pourrait même être coût efficiente en cas de prise d'anticoagulant ou d'antiagrégant selon certains modèles et auteurs (62). Il est toutefois intéressant de noter dans l'étude prospective de Feagins *et al.* mesurant le risque de saignement post-polypectomie sous clopidogrel, la survenue de saignement retardé chez 5 patients dont 4 avaient pourtant bénéficié de la pose de clips hémostatiques préventifs au niveau du site de résection (55) ;

2/ L'observatoire prospectif français des EMR et polypectomies recto coliques sous AAS « OPERA », mettait en évidence des incidences d'hémorragies immédiates (11,4%) ou retardées (1,89%) faibles avec une utilisation libre des techniques hémostatiques préventives (que ce soit avant ou après la résection du polype) et qui ont été jugulées dans la quasi totalité des cas (97,2%) lors du même temps endoscopique à l'aide des techniques hémostatiques usuelles (47) ;

3/ L'ensemble de ces techniques préventives est à ce jour quotidiennement utilisé par les opérateurs et leur usage est recommandé par les guidelines européennes en cas de risque hémorragique élevé (cf Boustière *et al.*) (43). Dans le présent travail, ces moyens préventifs sont mis en œuvre dans 65% des résections recto coliques ce qui reflète les pratiques courantes en endoscopie digestive. Au sein de notre cohorte, presque un tiers des polypes (tous réséqués par mucosectomie) présentaient un ou plusieurs vaisseaux visibles en regard du site de résection, qui ont tous été coagulés à l'aide d'une pince d'électrocoagulation. Cette technique hémostatique préventive a notamment fait ses preuves au cours des résections endoscopiques par dissection sous muqueuse (ESD) (63), qui est pourtant une procédure à plus haut risque hémorragique que la mucosectomie et la polypectomie recto-colique. Aucune étude n'avait jusque là décrit l'impact de ce processus préventif d'hémostase, sur le

risque de saignement retardé post polypectomie ou mucosectomie recto-colique, chez les patients sous clopidogrel.

Tableau 10: *Place de notre étude dans la littérature actuelle*

	Type d'étude	Nb de patients	Technique de résection endoscopique	Critère de jugement principal	Taux hémorragie immédiate (%)	p	Taux hémorragie retardée (%)	p
Singh et al. Gastrointest Endosc 2010 (56)	Cas-témoins Rétrospective Monocentrique	142 (vs 1243)	Polypectomie	Hémorragie (immédiate et retardée)	2,1% vs 2,1%	1,00	3,5% vs 1% Significative*: 2,1% vs 0,4%	0,02 0,04
Feagins et al. Dig Dis Sci 2011 (54)	Cas-témoins Rétrospective Monocentrique	118 (vs 1849)	Polypectomie	Hémorragie retardée	-	-	0,85% vs 0,32%	0,37
Gandhi et al. Aliment Pharmacol Ther 2013 (57)	Méta analyse Rétrospective	565 (vs 6158)	Polypectomie	Hémorragie (immédiate et retardée)	5,10% vs 1,68%	0,10	2,65% vs 1,60%	0,00001
Feagins et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2013 (55)	Prospective Comparative Non infériorité Non randomisée Bicentrique	219 (vs 297)	Polypectomie	Hémorragie retardée importante*	7,3% vs 4,7%	0,25	Importante†: 2,4% vs 0% Non importante: 14,6% vs 9,4%	0,013 0,073
MEDOC (résultats préliminaires)	Cohorte Prospective Multicentrique	22	Polypectomie Mucosectomie	Hémorragie retardée	0	-	0	-

*Significative : ayant nécessité une transfusion, une hospitalisation ou une reprise endoscopique

†Importante : ayant nécessité une transfusion ou une reprise endoscopique

Notre travail présente toutefois plusieurs limites. La première concerne naturellement le nombre limité de patients inclus. Rien ne permet d'affirmer ce jour que l'incidence de l'hémorragie retardée sous clopidogrel après polypectomie et/ou mucoséctomie ne sera pas significative à la fin de la période d'inclusion.

Après un sondage auprès des différents centres investigateurs, les malades sous clopidogrel sont nombreux, mais la prescription d'un relai anticipé par AAS lors de la consultation anesthésique ou d'emblée par le médecin généraliste en vue de l'intervention, ont entraîné quelques difficultés d'inclusion. La communication avec les différents corps médicaux intervenants dans la prise en charge de ces patients a permis d'augmenter le nombre de malades éligibles.

Le second biais de l'étude est l'absence de randomisation entre poursuite ou arrêt du traitement par clopidogrel. Les patients nécessitant un traitement AAP au long cours diffèrent de la population générale, par leurs antécédents, leurs co-morbidités cardiovasculaires et leur âge, qui représentent eux-mêmes des facteurs de risque de saignement post polypectomie (64). Nous avons tout de même choisi de réaliser une étude avec un seul groupe de malades, car il apparaît éthiquement difficile de stopper le traitement AAP chez des sujets à haut risque thrombotique, même en cas de relai par AAS, du fait du risque cardiovasculaire démontré encouru (35,37). La faible incidence attendue des saignements induits dans cette population rend également la réalisation d'une étude de non infériorité difficile, car nécessitant un recrutement plus important.

L'absence d'aveugle, inhérente à l'absence de randomisation, peut aussi être à l'origine d'un biais. Les médecins endoscopistes peuvent être tentés d'utiliser des techniques hémostatiques préventives supplémentaires en cas de forte anti agrégation (pose de clip hémostatique en l'absence de vaisseau visible sur le site de résection par exemple). Il existe cependant, et comme présenté plus haut, de forts arguments pour la mise en œuvre systématique de ces mesures prophylactiques endoscopiques.

Enfin la dernière limitation peut concerner la prise de certains traitements concomitants et leur impact sur le niveau d'anti agrégation des malades. Les patients sous clopidogrel ou bi antiagrégation plaquettaire sont souvent traités par inhibiteurs de la pompe à protons

(IPP) afin de prévenir les hémorragies gastro-intestinales. Des données ont été rapportées dans la littérature, sur l'effet antagoniste de certains IPP (surtout l'oméprazole) sur l'action du clopidogrel, in vitro, par un mécanisme d'inhibition du cytochrome CYP2C19 qui est indispensable à la transformation du clopidogrel en son métabolite actif (65). Le niveau d'anti agrégation pourrait être donc réduit pour les malades sous clopidogrel prenant certains IPP et expliquer une incidence d'évènement hémorragique plus faible qu'attendue. Cependant les études cliniques observationnelles s'intéressant à ce sujet ont montré des résultats divergents. Récemment, une étude prospective randomisée a démontré que l'association d'oméprazole à une bi antiagrégation (clopidogrel + AAS) réduisait significativement le risque d'hémorragie gastro-intestinale, sans augmenter le risque d'évènement cardiovasculaire de façon significative (66). Actuellement, il est recommandé d'évaluer l'indication d'un traitement par IPP en association avec le clopidogrel, et de préférer un IPP ayant un faible rôle inhibiteur sur le cytochrome CYP2C19, ce qui a été préconisé pour les malades inclus dans cette étude. Dans le présent travail, plus d'un tiers des malades inclus sont traités par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) au long cours. Nous ne pouvons pas exclure, ni affirmer avec certitude, l'existence d'une interaction entre les IPP et le clopidogrel dans nos résultats.

Outre les possibles interactions pharmacologiques, l'action antiagrégante du clopidogrel peut fluctuer significativement en cas de polymorphisme du cytochrome P2C12. La situation idéale serait de pouvoir évaluer pour chaque patient l'activité antiagrégante attendue sous clopidogrel. Des tests de sensibilité au clopidogrel ont été développés, mais ne sont pour l'instant pas recommandés en pratique courante. L'utilisation d'un des ces tests n'a pas été retenue dans notre travail, au vue du coût élevé de ces derniers, et de l'absence de niveau de preuve suffisant dans la littérature.

V - CONCLUSION

Les résultats préliminaires de l'étude française prospective multicentrique « MEDOC » semblent montrer que la réalisation de mucosectomie et/ou de polypectomie recto-colique est possible sans discontinuer un traitement par clopidogrel, chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Au vue de ces résultats encourageants, et des données récentes de la littérature, les inclusions au sein de l'étude « MEDOC » se poursuivent dans les 18 centres français investigateurs. En cas de confirmation de l'absence de sur-risque hémorragique retardé au décours d'une mucosectomie/polypectomie recto colique sous clopidogrel (seul ou associé à l'AAS), nous disposerions de données d'un niveau de preuve suffisant pour modifier les pratiques et les recommandations en endoscopie digestive.

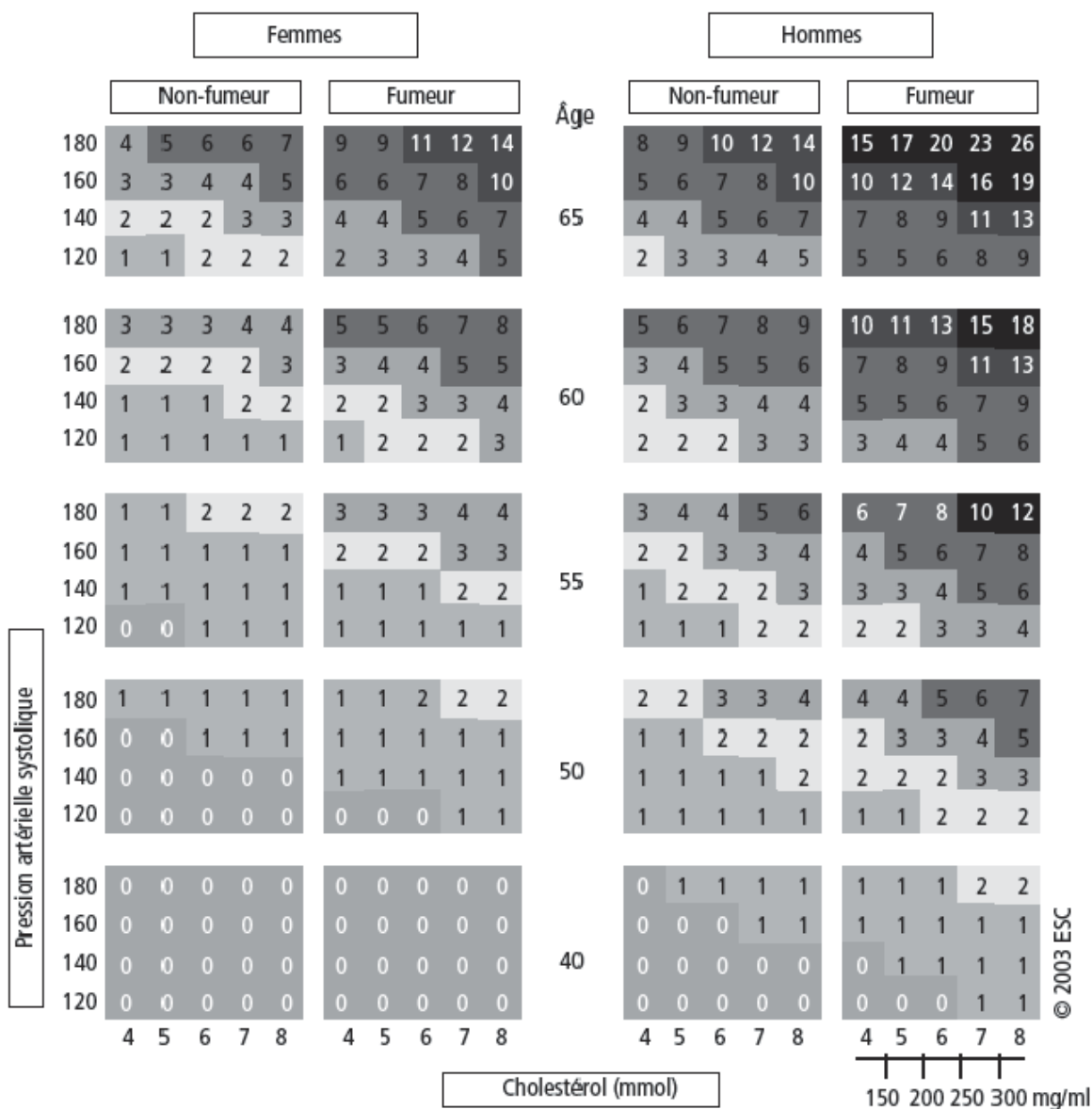
VI - LISTE DES ABREVIATIONS (par ordre alphabétique)

AAP : antiagrégant(s) plaquettaire(s)
AAS : acide acétylsalicylique
ADP : adénosine di-phosphate
AINS : anti-inflammatoire(s) non stéroïdien(s)
AIT : accident ischémique transitoire
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament
AOI : appel d'offre interne
AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs
ASA : « American Society of Anesthesiologists »
AVC : accident vasculaire cérébral
AVK : anti-vitamine K
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
CCR : cancer colorectal
CHU : centre hospitalier universitaire
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
COX 1 : cyclo-oxygénase 1
DFG : débit de filtration glomérulaire
eCRF : formulaire de recueil électronique
EI : effet indésirable
ESD : dissection sous muqueuse endoscopique
ESGE : « European Society of Gastrointestinal Endoscopy »
HTA : hyperpression/hypertension artérielle
IDM : infarctus du myocarde
IPP : inhibiteur de la pompe à protons
NR : non renseigné
SCA : syndrome coronarien aigu
SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive
TCA : temps de céphaline activée
TP : taux de prothrombine

VII - ANNEXES

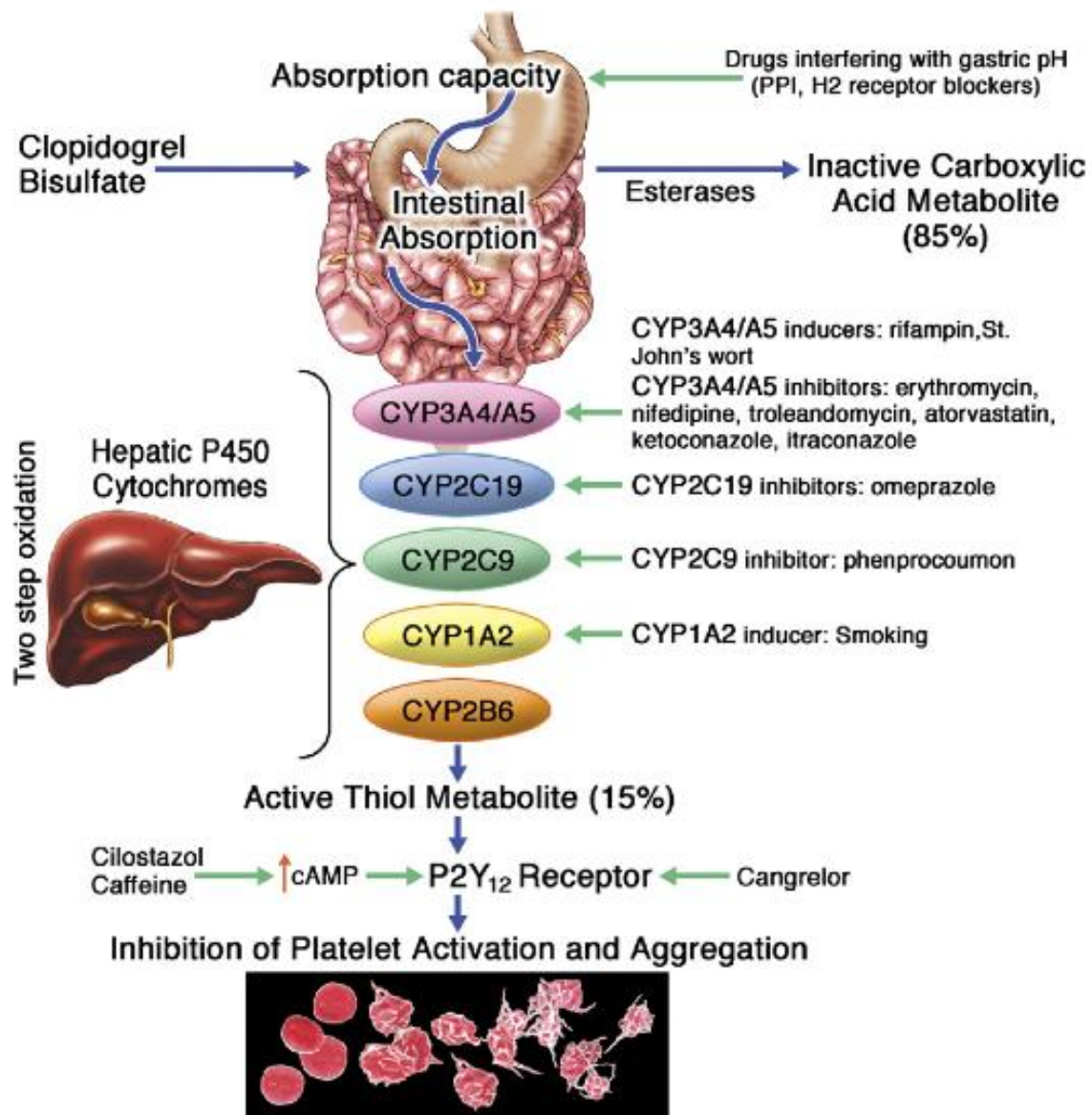
Annexe 1

Table SCORE pour l'Europe du Sud : risque cardio-vasculaire fatal à 10 ans (%) en fonction du sexe, de l'âge, du tabagisme, de la pression artérielle systolique et de la cholestérolémie totale.



Annexe 2 :

Schéma représentant la voie de métabolisation du clopidogrel



Annexe 3 :

Liste des centres investigateurs français participant à l'étude « MEDOC »

Nom du centre	Numéro attribué
CHU de Nice	01
Hôpital Nord – APHM	02
Hôpital Cochin - APHP	03
Hôpital Saint Philibert (Lille)	04
Hôpital Privé La Louvière (Lille)	05
CHU de Grenoble	06
Hôpital La Timone - APHM	07
CHU de Nantes	08
Centre Hospitalier Princesse Grace (Monaco)	09
Hospices Civils de Lyon	10
CHU de Poitiers	11
Hôpital Henri Mondor – APHP (Créteil)	12
CHU de Bordeaux	13
Hôpital Européen Georges-Pompidou - APHP	14
Hôpital Privé Jean Mermoz (Lyon)	15
CHU de Brest	16
Hôpital Saint Joseph (Marseille)	17
Institut Paoli-Calmettes (Marseille)	18

Annexe 4 :

Classification des complications selon PB Cotton *et al.* (*Gastrointest Endosc* 2010)

Sévérité légère	<ul style="list-style-type: none"> - Procédure stoppée ou non effectuée à cause d'un EI* - Consultation médicale dans les suites de la procédure - Hospitalisation ou prolongement d'hospitalisation de ≤ 3 jours
Sévérité modérée	<ul style="list-style-type: none"> - IOT† ou support ventilatoire non programmé durant la procédure - Hospitalisation ou prolongement d'hospitalisation de 4 à 10 jours - Hospitalisation en soins intensifs pendant une nuit - Transfusion - Reprise endoscopique - Radiologie interventionnelle - Traitement cutanéomuqueux, ostéo-articulaire et musculaire
Sévérité importante	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation ou prolongement d'hospitalisation de > 10 jours - Hospitalisation en soins intensifs plus d'une nuit - Chirurgie - Handicap définitif dans les suites de l'EI
Sévérité Fatale	<ul style="list-style-type: none"> - Décès

*EI** = effet indésirable ; *IOT†* = intubation oro-trachéale

VIII - BIBLIOGRAPHIE

1. Les cancers en France 2013, INCa [Internet]. [cité 23 juill 2014]. Disponible sur: zotero://attachment/112/
2. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1 sept 1988;319(9):525-32.
3. HAS - Recommandations antiagrégants plaquettaires.
4. BEH - INVS. 2010;
5. Wikiwix's cache [Internet]. [cité 24 août 2014]. Disponible sur: http://archive.wikiwix.com/cache/?url=http://www.sanofi-aventis.com/investisseurs/chiffres_cles/chiffres_cles.asp&title=http%3A%2F%2Fwww.sanofi-aventis.com%2Finvestisseurs%2Fchiffres_cles%2Fchiffres_cles.asp
6. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. déc 2011;32(23):2999-3054.
7. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömlstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. oct 2012;33(20):2569-619.
8. Chen ZM. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. nov 2005;366(9497):1607-21.
9. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 24 mars 2005;352(12):1179-89.
10. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 4 janv 2011;154(1):22-30.
11. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 23 févr 2012;366(8):687-96.
12. Bourke M. Endoscopic mucosal resection in the colon: A practical guide. *Tech Gastrointest Endosc*. janv 2011;13(1):35-49.
13. Hurlstone DP, Sanders DS, Cross SS, George R, Shorthouse AJ, Brown S. A prospective analysis of extended endoscopic mucosal resection for large rectal villous adenomas: an alternative technique to transanal endoscopic microsurgery. *Colorectal Dis*. 1 juill 2005;7(4):339-44.
14. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology*. janv 2013;144(1):74-80.e1.
15. Heresbach D, Ponchon T, Giovannini M, Monges G, Boustière C, Laugier R. Mucosectomie rectocolique. *Acta Endosc*. déc 2008;38(4):404-13.
16. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. déc 2003;58(6, Supplément):S3-43.
17. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc*. juill 1996;44(1):8-14.
18. Moss A, Bourke MJ, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, et al. Endoscopic Mucosal Resection Outcomes and Prediction of Submucosal Cancer From Advanced Colonic

Mucosal Neoplasia. *Gastroenterology*. juin 2011;140(7):1909-18.

19. Bories E, Pesenti C, Monges G, Lelong B, Moutardier V, Delpero JR, et al. Endoscopic mucosal resection for advanced sessile adenoma and early-stage colorectal carcinoma. *Endoscopy*. mars 2006;38(3):231-5.

20. Heresbach D, Napoléon B, Monges G, Védrenne B, Boustière C. Consensus en endoscopie digestive (CED) Recommandations pour la polypectomie lors de l'endoscopie digestive basse. *Acta Endosc*. oct 2007;37(5):705-8.

21. Canard J, Letard J, Heresbach D, Laugier R, Cellier C, Boustière C, et al. La coloscopie en France en 2008: résultats d'une enquête prospective nationale de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED). *Endoscopy* [Internet]. mars 2010 [cité 24 sept 2014];42(03). Disponible sur: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0030-1250795>

22. Barret M, Boustière C, Canard J, Arpurt J, Bernardini D, Bulois P, et al. Résultat de l'enquête SFED 2011 sur la coloscopie: une semaine d'endoscopie en France. *Endoscopy* [Internet]. 27 févr 2013 [cité 24 sept 2014];45(03). Disponible sur: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0033-1336111>

23. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel-Drug Interactions. *J Am Coll Cardiol*. 15 mars 2011;57(11):1251-63.

24. Price MJ, Walder JS, Baker BA, Heiselman DE, Jakubowski JA, Logan DK, et al. Recovery of Platelet Function After Discontinuation of Prasugrel or Clopidogrel Maintenance Dosing in Aspirin-Treated Patients With Stable Coronary Disease: The Recovery Trial. *J Am Coll Cardiol*. 26 juin 2012;59(25):2338-43.

25. Ding Z, Kim S, Dorsam RT, Jin J, Kunapuli SP. Inactivation of the human P2Y₁₂ receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys17 and Cys270. *Blood*. 15 mai 2003;101(10):3908-14.

26. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 16 août 2001;345(7):494-502.

27. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 16 nov 1996;348(9038):1329-39.

28. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.

29. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.

30. Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet*. 2 sept 1967;2(7514):495-7.

31. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, Sulfinpyrazone, or Both in Unstable Angina. *N Engl J Med*. 1985;313(22):1369-75.

32. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 8 janv 1994;308(6921):81-106.

33. Al Suwaidi J, Holmes Jr DR, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J*. mai 2004;147(5):815-22.

34. Montalescot G, Hulot J-S, Collet J-P. Stent thrombosis: who's guilty? *Eur Heart J*. 11 janv 2009;30(22):2685-8.

35. Van Werkum JW, Heestermaans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp M-J, Rensing BJ, et al. Predictors of Coronary Stent Thrombosis: The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*. 21 avr 2009;53(16):1399-409.
36. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 1 févr 2005;45(3):456-9.
37. Fintel DJ. Antiplatelet Therapy in Cerebrovascular Disease: Implications of MATCH and CHARISMA Results for Cardiologists. *Clin Cardiol*. 1 déc 2007;30(12):604-14.
38. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354-62.
39. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2009;360(4):363-75.
40. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 24 févr 2010;303(8):754-62.
41. HAS - argumentaire antiagrégant plaquettaire. 2012;
42. Kakimoto T, Kudo S-E, Sudo K, Nishiwaki H, Miyachi H, Wada Y, et al. Sa1597 Postpolypectomy Lower Gastrointestinal Bleeding and Perforation. *Gastrointest Endosc*. avr 2011;73(4, Supplement):AB219.
43. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, Bulois P, Deprez P, Laquiere A, et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. mai 2011;43(5):445-61.
44. Iishi H, Tatsuta M, Narahara H, Iseki K, Sakai N. Endoscopic resection of large pedunculated colorectal polyps using a detachable snare. *Gastrointest Endosc*. nov 1996;44(5):594-7.
45. Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A, Dymecki D, Hać S. Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: prospective randomized study. *Surg Endosc*. juin 2004;18(6):990-3.
46. Sobrino-Faya M, Martínez S, Gómez Balado M, Lorenzo A, Iglesias-García J, Iglesias-Canle J, et al. Clips for the prevention and treatment of postpolypectomy bleeding (hemoclips in polypectomy). *Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig*. août 2002;94(8):457-62.
47. Vanbiervliet G, Barrioz T, Bulois P. Evaluation multicentrique et prospective de la mucosectomie et polypectomie endoscopique colorectale sous aspirine (étude OPERA) Livre des resumes-JFHOD 2014.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2014]. Disponible sur: http://www.jfhod.com/rc/com/jfhod/nws/News/2014/20140306-170934-353/src/nws_fullText/fr/Livre%20des%20resumes-JFHOD%202014.pdf
48. Burgess NG, Williams SJ, Hourigan LF, Brown GJ, Zanati SA, Singh R, et al. A management algorithm based on delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. sept 2014;12(9):1525-33.
49. Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 juin 2005;21(11):1281-98.
50. Nahon Stéphane. Hémorragies digestives basses graves: prise en charge. *Post'U*. 2013;303-14.
51. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc*. mars 2010;71(3):446-54.
52. Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, et al. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy*. nov 2005;37(11):1116-22.

53. Rey JF, Beilenhoff U, Neumann CS, Dumonceau JM, European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: the use of electrosurgical units. *Endoscopy*. sept 2010;42(9):764-72.
54. Feagins LA, Uddin FS, Davila RE, Harford WV, Spechler SJ. The rate of post-polypectomy bleeding for patients on uninterrupted clopidogrel therapy during elective colonoscopy is acceptably low. *Dig Dis Sci*. sept 2011;56(9):2631-8.
55. Feagins LA, Iqbal R, Harford WV, Halai A, Cryer BL, Dunbar KB, et al. Low rate of postpolypectomy bleeding among patients who continue thienopyridine therapy during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. oct 2013;11(10):1325-32.
56. Singh M, Mehta N, Murthy UK, Kaul V, Arif A, Newman N. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc*. mai 2010;71(6):998-1005.
57. Gandhi S, Narula N, Mosleh W, Marshall JK, Farkouh M. Meta-analysis: colonoscopic post-polypectomy bleeding in patients on continued clopidogrel therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 mai 2013;37(10):947-52.
58. Weimar C, Cotton D, Sha N, Sacco RL, Bath PMW, Weber R, et al. Discontinuation of antiplatelet study medication and risk of recurrent stroke and cardiovascular events: results from the PROFESS study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2013;35(6):538-43.
59. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 4 mai 2005;293(17):2126-30.
60. Kouklakis G, Mpoumponaris A, Gatopoulou A, Efraimidou E, Manolas K, Lirantzopoulos N. Endoscopic resection of large pedunculated colonic polyps and risk of postpolypectomy bleeding with adrenaline injection versus endoloop and hemoclip: a prospective, randomized study. *Surg Endosc*. déc 2009;23(12):2732-7.
61. Liaquat H, Rohn E, Rex DK. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions. *Gastrointest Endosc*. mars 2013;77(3):401-7.
62. Parikh ND, Zanooco K, Keswani RN, Gawron AJ. A cost-efficacy decision analysis of prophylactic clip placement after endoscopic removal of large polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. oct 2013;11(10):1319-24.
63. Takizawa K, Oda I, Gotoda T, Yokoi C, Matsuda T, Saito Y, et al. Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection--an analysis of risk factors. *Endoscopy*. mars 2008;40(3):179-83.
64. Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Kondo S, Ohta M, Ikenoue T, et al. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc*. juill 2006;64(1):73-8.
65. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 22 janv 2008;51(3):256-60.
66. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 6 oct 2010;363(20):1909-17.

IX - RESUME

Introduction : La gestion des patients sous antiagrégants plaquettaires (AAP) en endoscopie digestive pose quotidiennement le problème du choix entre le risque thrombotique en cas d'arrêt du traitement AAP, et le risque hémorragique lié aux gestes invasifs effectués sous AAP.

Le but de notre travail était d'évaluer le risque hémorragique post polypectomie/mucosectomie recto-colique chez les patients à haut risque cardiovasculaire, traités par clopidogrel seul ou associé à l'acide acétylsalicylique (AAS), au cours d'une coloscopie programmée.

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle, nationale, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer le risque d'hémorragie retardée post polypectomie/mucosectomie. Les objectifs secondaires étudiaient le taux d'hémorragie sévère, de saignement immédiat, évaluaient l'efficacité du traitement endoscopique d'hémostase en cas de saignement induit, déterminaient le risque de récurrence hémorragique après traitement hémostatique, mesuraient la morbi/mortalité induite, et enfin recherchaient d'éventuels facteurs prédictifs de saignement post résection.

Résultats : Entre mai 2013 et juillet 2014, trente patients ont été inclus dans les 18 centres français. Quarante-trois polypes recto-coliques ont été réséqués sans aucun saignement, qu'il soit immédiat ou retardé. Une technique hémostatique préventive a été utilisée au préalable, et après le geste de résection, dans respectivement 65,1% et 37,2% des cas. Aucune complication sévère, ou imputable au geste endoscopique, n'a été rapportée durant le suivi.

Conclusion : Les résultats préliminaires de cette étude semblent montrer la faisabilité la réalisation d'une mucosectomie ou d'une polypectomie recto-colique sous clopidogrel seul ou associé à l'AAS. En cas de confirmation de ces données préliminaires, les pratiques endoscopiques pourraient être modifiées.

Mots clés : polypectomie - mucosectomie - clopidogrel – hémorragie – colon – rectum - endoscopie.

X - SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.